

PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

11-14386



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386-00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL E INHIBIDORES DE
GLUCÓGENO SINTASA CINASA 3-BETA QUE CONTIENEN LOS
MISMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 43/30

71. SOLICITANTE ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

DOMICILIO Kawasaki-shi, Kanagawa, Japón.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C.

201



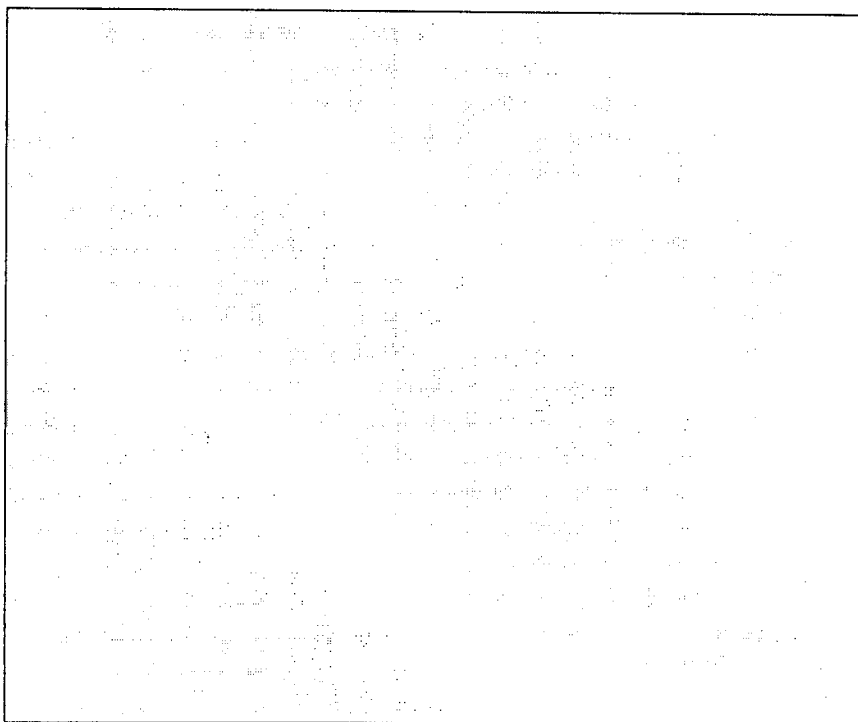
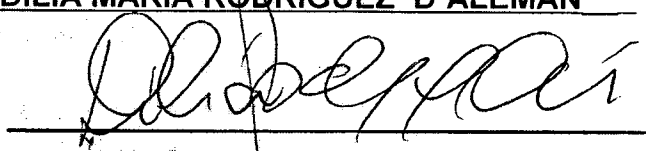
No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☒ Capítulo I.		☐ Capítulo II.	
2	SOLICITANTE (71)	Nombre: ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. Dirección: 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa, 2130012, Japón. Nacionalidad o domicilio: Kawasaki-shi, Kanagawa, Japón. Lugar de Constitución: Japón. Teléfono: Fax: E-mail:	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número
3	REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4	INVENTOR (ES) (72)	Nombre: VER HOJA ANEXA Dirección: Nacionalidad o domicilio:	
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/US2009/052225</u> Fecha <u>30 de julio de 2009</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2010/014794 A1</u> Fecha <u>04 de febrero de 2010</u>			
6 TÍTULO (54) DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL E INHIBIDORES DE GLUCÓGENO SINTASA CINASA 3-BETA QUE CONTIENEN LOS MISMOS.			
7 Clasificación Internacional (51) <u>A01N 43/30</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>Estados Unidos de América</u>	(32) Fecha <u>30 de julio de 2008</u>	(31) Número de Solicitud <u>61/084,770</u>

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA**12 Solicito la concesión de la patente****NOMBRE :** DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN**FIRMA:** **C.C. 41.654.882****T.P. 20824**

ANEXOS

INVENTORES

1.)

OHTANI, Mitsuaki

(c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1 Sakado 3-Chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 Japon);

2.)

MATSUO, Yo

(c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1 Sakado 3-Chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 Japon);

3.)

LI, Yingfu

(38 Cambridge Ave., Clifton Park, New York 12065, Estados Unidos de Amèrica);

4.)

WALKER, Joel R.

(38 Terry Ave., Schenectady, New York 12303, Estados Unidos de Amèrica);

5.)

JENKINS, David M.

(96 Fonda Rd., Cohoes, New York 12047, Estados Unidos de Amèrica);

6.)

AHMED, Feryan

(23 Belle Ave., Latham, New York 12110, Estados Unidos de Amèrica);

7.)

OHSAWA, Ryuji

(c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1 Sakado 3-Chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 Japon);

8.)

HISADA, Shoji

(c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1 Sakado 3-Chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 Japon).

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002348

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	500.000.00	500.000.00
				<u>\$500.000.00</u>

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002522

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50.000.00	50.000.00
				<u>\$50.000.00</u>

SON: **CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:51

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 004227

Bogotá D.C., 17 de 2011 - 11:58:53

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411686936	17/01/2011	2.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	20.000.00	20.000.00
				\$20.000.00

SON: **VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 17 de 2011 - 11:59:01

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002405

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL A#OS 4 a 8 PARA MANTENIMINETO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:46

6
P-2322

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 10,952
FECHA : FEBRERO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	175684132	10/02/2010	68,215,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS
			292,000.00
		TOTAL :	\$ 292,000.00

SON: DOSCIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 002589

Bogotá D.C., 12 de 2011 - 16:56:24

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353168620	11/01/2011	77.745.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	2.000.00	2.000.00
				<u>\$2.000.00</u>

SON: **DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Enero 12 de 2011 - 16:56:54

8

COLOMBIA

Carrera 11 N° 86-53 Piso 6 Bogotá Colombia Tel: (57 1) 6181088 -Fax: (57 1) 6350824 -Email: info@clarkemodet.com.co

PODER

Yo (nosotros), abajo firmante(s)

en mi (nuestro) carácter de representante(s) legales de
ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

una sociedad organizada y existente de acuerdo con las leyes de

y en actual cumplimiento de su objeto social, con domicilio en 2-1,
Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 213-0012,
Japón.

por el presente instrumento confiero (conferimos) poder especial a favor de DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, con Cédula de Ciudadanía No. 41.654.882 de Bogotá, y tp. 20824 y CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, con Cédula de Ciudadanía No. 40.017.374 de Tunja, y tp. 36448, con domicilio en Bogotá, Colombia, para que actuando en su orden en nombre del (de la) otorgante le (la) representen ante cualquier entidad, autoridad y/o persona, especialmente ante las del orden Administrativo, Contencioso Administrativo, Judicial, Tribunales de Arbitramento y/o cualquier otro en lo referente a los siguientes asuntos:

- 1) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar cualquiera de las modalidades de Propiedad Industrial, tales como: patentes de invención, modelos de utilidad; diseños industriales, variedades vegetales; marcas, lemas, nombres y enseñas comerciales y denominaciones de origen; así como sus renovaciones, prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 2) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar derechos de autor, en cualquiera de sus presentaciones así como la protección de secretos industriales y know-how.
- 3) Solicitar, tramitar, obtener y/o registrar registros sanitarios, permisos y/o licencias de funcionamiento; así como sus renovaciones o prórrogas, transferencias, cambios de nombre y/o domicilio, contratos y licencias.
- 4) Ejercer acciones de oposición, observación, reclamos, reconsideración, reposición, apelación, cancelación administrativa o judicial, nulidad, protección al consumidor, concesión de licencias, protección de secretos industriales y demás acciones y recursos relacionados con derechos derivados de los asuntos arriba indicados y en contra de la competencia desleal, acciones derivadas de la obtención o explotación de licencias, acciones de indemnización de perjuicios. También podrá(n) intervenir en juicios civiles, comerciales, penales, contencioso-administrativos, tutelas y de policía; en acciones o juicios promovidos por el (la) mandante o en contra el (ella).
- 5) Registrar nombres de dominio ante la entidad competente.
- 6) En el ejercicio de este mandato los mandatarios arriba mencionados quedan facultados para: conciliar, cancelar, transigir, comprometer en árbitros, desistir, recibir y tomar posesión de la cosa objeto de litigio y renunciar o desistir a derechos concedidos o en curso de concesión, admitir los hechos del proceso.
- 7) Ratificar o no la agencia oficiosa.
- 8) Así mismo faculto (facultamos) a los mencionados apoderados para recibir notificaciones y designar apoderados judiciales o extrajudiciales, sustituir el presente poder y revocar las sustituciones que hicieren.

Dado y firmado en

a los días de

POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned

Kensuke Tomita

President and CEO

legal representative(s) of **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**

an organization existing under the laws of
JAPAN

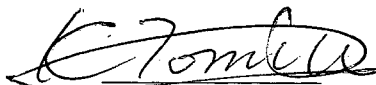
and in present execution of its business activity, domiciled 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 213-0012, Japan.

do hereby grant POWER OF ATTORNEY to DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identification card No. 41.654.882 of Bogotá, and tp. 20824 and CLAUDIA LUCIA CARO RAMIREZ, tp. 36448, identification card No. 40.017.374 of Tunja, residing in Bogotá, Colombia, to act in the order of their appointment in behalf of grantor before any entity, authority and/or natural or juridical person, specially before those Administrative, Administrative-Contentious, Judicial, arbitration courts, and/or any other, in all matters concerning the following:

- 1) To apply, process, obtain and/or register any of the modalities of Industrial Property, such as: Patents of Invention, Utility Models; Designs, plant varieties; Marks, Slogans, Trade Names and emblems and appellations of Origin; as well as their renewals, assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 2) To apply, process, obtain and/or register copyrights of any kind as well as protection of industrial secrets or know-how.
- 3) To apply, process, obtain and/or register sanitary registrations, operating authorizations and/or licenses; as well as their renewals or assignments, changes of name and/or domicile, agreements and licenses.
- 4) To bring actions of opposition, observations, claims, reconsideration, appeal or legal remedies, cancellations, nullity, protection to the consumer, granting of licenses, protection of trade secrets and other actions related with rights derived from the above-mentioned matters and against the unfair competition, actions resulting from the obtaining or exploitation of licenses, recovering damages actions. They can also intervene or participate in Civil, Commercial, Criminal or Contentious-Administrative Trials; the actions for writ mandamus, police actions; in actions, lawsuits or litigations instituted by the grantor or against him.
- 5) To register domain names before the competent entity.
- 6) To the effect of this mandate the above-named proxy are empowered to: conciliate, cancel, settle, submit to arbitration, withdraw and to receive and take possession of the litigation related object and waive or renounce the rights granted or in process of granting, admit the facts of the case.
- 7) To ratify or not the officious agency.
- 8) I (we) hereby appoint the afore mentioned attorneys with powers to receive notifications and to designate judicial and extrajudicial attorneys, substitute this Power of Attorney and to revoke such substitutions.

Granted and signed at

on this 30 day of


Firma / signature



CERTIFICADO NOTARIAL

(Cuando el solicitante es SOCIEDAD)

(Poderes otorgados en: El Salvador, Estados Unidos, México y Venezuela)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó de su puño
y letra el documento que antecede.

2. Conoce al (a la) otorgante y que este (a) está legalmente capacitado para el otorgamiento.

3. El otorgante ha firmado el referido documento en su carácter de _____

de la persona jurídica ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

4. La citada persona jurídica con sede en 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 213-0012, Japón., está legalmente constituida, que tiene actualmente existencia legal y que el acto para el cual se ha otorgado este poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. El otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta, que esta es legítima y que está facultado para otorgar este poder.

6. Las anteriores certificaciones de los puntos 3, 4 y 5, me constan porque he tenido a la vista los documentos auténticos.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

CERTIFICADO NOTARIAL (Cuando el solicitante es INDIVIDUO)

A los _____ días del mes de _____
de _____, el Notario que suscribe DA FE de que:

1. _____
(nombre de la persona que firma el poder)

mayor de edad y domiciliado en _____
_____ firmó en su presencia
el documento que antecede, conoce al otorgante y que este está legalmente capacitado para el otorgamiento.

Notario Público

NOTA: A continuación de lo anterior, el Cónsul de Colombia debe autenticar la firma del Notario Público.

Para todos los demás países el Señor Cónsul de Colombia o ante quien se otorgue, debe expedir una certificación dejando constancia 1) de la existencia legal de la sociedad, 2) de que esta ejerce actualmente su objeto social, y 3) de que la persona o personas que otorgan el poder están facultadas para hacerlo, dejando constancia así mismo de que tuvo a la vista las pruebas que acrediten tales circunstancias.

LEGALIZACIÓN POR EL CONSUL DE COLOMBIA O POR APOSTILLA

NOTARIAL CERTIFICATE

(When the applicant is a CORPORATION)

(Powers of attorney granted in: El Salvador, Mexico, U.S.A. and Venezuela)

This 17th day of May, 2010
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. Kensuke Tomita
(name of the person who signs the power of attorney)

of legal age and domiciled

in 2-16-20, Takaidonishi, Suginami-ku Tokyo, Japan

set his hand on the foregoing document.

2. The grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

3. The grantor has executed the foregoing document in his capacity of President and CEO

of the juridical ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.

4. The mentioned juridical person with place of 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 213-0012, Japan., is duly organized, has actual legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

5. The grantor has in fact the referred quality and that his/her representation is legal and that he/she is empowered to grant this power of attorney.

6. I have based the above certifications 3, 4 and 5, on the authentic documents which for such purpose were exhibited to me.

Notary Public

ICHIRO SHINJO

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

NOTARIAL CERTIFICATE (When the applicant is an INDIVIDUALS)

On this _____ day of _____
the undersigned Notary CERTIFIES that:

1. _____
(name of the person who signs the Power of Attorney)

of legal age and domiciled at _____

_____ signed in his presence the foregoing document, the grantor is to him personally known and that he/she has legal capacity to execute the document.

Notary Public

NOTA: Then the Colombian Consul must legalize the signature of the Notary Public.

For all other countries the Colombian Consul or before whom it is granted must issue a certification stating 1) the legal existence of the corporation, 2) that the corporate purposes are actually being accomplished, 3) that the person or persons who grant the power of attorney are empowered to do it. The Consul will certify also on the documents evidencing these circumstances were exhibited to him.

LEGALIZATION BY THE COLOMBIAN CONSUL OR BY APOSTILLE.



この委任状の署名者 オンコセラピー・サイエンス株式会社 代表取締役社長

富田 憲介 は、本職の面前でこの署名を自認した。

よって、これを認証する。

平成22年 5 月 17 日、本公証人役場において

東京都中央区銀座2丁目2番6号 銀座公証役場

東京法務局所属

公証人

Notary

ICHIRO SHINJO

新井 一朗

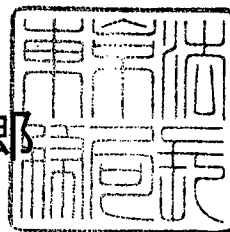
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成22年 5 月 17 日

東京法務局長

山舗弥一郎



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN

This public document

2. has been signed by ICHIRO SHINJO

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of ICHIRO SHINJO, Notary

Certified

5. at Tokyo

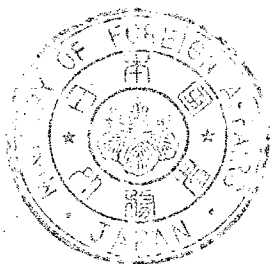
6. May 17, 2010

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 10-Nº 024949

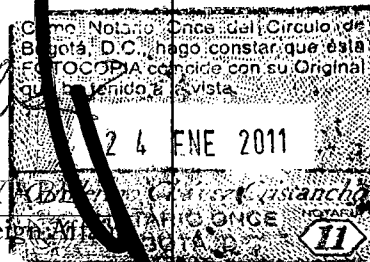
9. Seal/stamp:

10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs



Traducción oficial hecha por Jimena Escobar Uribe, traductora e intérprete oficial según resolución No. 0369 del Ministerio de Justicia, del documento legalizado mediante la **APOSTILLA** No. **024949** de 17 de mayo de 2010 expedida en Japón correspondiente a un documento de poder otorgado por la sociedad **ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.**, domiciliada en Kanagawa, Japón y una certificación notarial, ambos en inglés con idéntico texto en español (razón por la cual no se hace su traducción).

Poder

Yo, el suscrito Kensuke Tomita, presidente y director ejecutivo representante legal de ONCOTHERAY SCIENCE, INC., una sociedad existente bajo las leyes de Japón

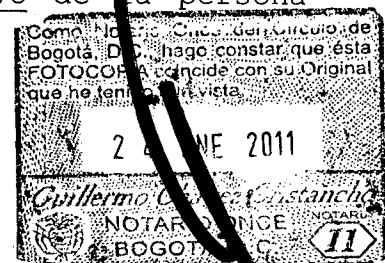
(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

Documento de poder firmado el 30 de abril de 2010 en Kanagawa, Japón

Certificado notarial:

Este día 28 de octubre de 2009, el suscrito notario CERTIFICA que:

1. Kensuke Tomita mayor de edad y domiciliado en 2-16-20 Takaidonishi, Suginami-ku, Tokio, Japón firmó el documento anterior.
2. El otorgante es conocido personalmente por él y él/ella tiene capacidad legal para ejecutar el documento.
3. El otorgante ha ejecutado el documento anterior en su capacidad de Presidente y Director Ejecutivo de la persona jurídica ONCOTHERAPY SCIENCE, INC.



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

021662

Escober

QUIA FIRMA A VARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

2010 JUN 10 A 8:56

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

Comunicación del Circulo de
Bogotá D.C. hago constar que ésta
COPIA coincide con su Original
que he tenido a vista

2 JUN 2011

Guillermo *Cristancho*
NOTARIO
BOGOTÁ D.C.

(Nota del traductor: El resto del documento se encuentra con idéntico texto en la parte izquierda del documento en idioma español, razón por la cual no se hace su traducción).

Documento legalizado mediante firma y sello por Ichiro Shinjo, Notario Público

APOSTILLA

(Convención de la Haya de 5 de octubre de 1961)

1. País: JAPÓN

Este documento público

2. Ha sido firmado por ICHIRO SHINJO

3. actuando en su capacidad de Notario de la Oficina de Asuntos Legales de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de ICHIRO SHINJO, Notario

Certificado

5. en Tokio

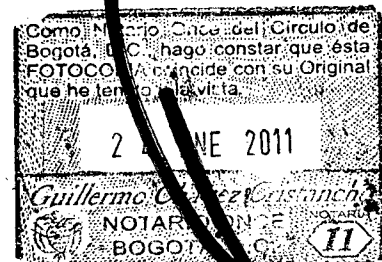
6. el 17 de mayo de 2010

7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores

8. No. 024949

9. Sello/estampilla: (sello de Ministerio de Asuntos Exteriores de Japón

10. Firma: (firmado) Kazutoyo OYABE, por el Ministro de Asuntos Exteriores



RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan derivados de benzoimidazol. Los compuestos de la presente invención son útiles como
5 inhibidores de la glucógeno sintasa cinasa-3 beta.

DERIVADOS DE BENZOIMIDAZOL E INHIBIDORES DE GLUCÓGENO SINTASA

CINASA 3-BETA QUE CONTIENEN LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con un compuesto para inhibir la actividad de la glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3), un método para la preparación del mismo y una composición farmacéutica que contiene el compuesto como un ingrediente activo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 La glucógeno sintasa cinasa-3 (GSK3) es una serina-treonina cinasa dirigida por prolina que fue identificada inicialmente como una proteína que inactiva a la glucógeno sintasa a través de la fosforilación. Han sido identificadas
15 dos isoformas, la alfa (GSK3 alfa) y la beta (GSK3 beta), que muestran un alto grado de homología en sus aminoácidos una con otra. Los estudios previos han reportado que la GSK3beta está involucrada en el metabolismo de la energía, desarrollo de células neurales y formación de patrones del cuerpo
20 (Plyte, SE., y colaboradores, Biochim. Biophys. Acta, 1114:147-162, 1992).

 Las neuropatías neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Alzheimer, se caracterizan por la hiperfosforilación anormal de la proteína asociada a los

microtubulos tau en sitios de fosforilación serina/treonina dirigida por prolina (Lee VM, et al., Annu. Rev. Neurosci. 24: 1121-1159, 2001.). La GSK3beta ha sido identificada como un candidato principal que media la fosforilación de tau anormal en sitios asociados con la enfermedad (Hanger DP, y colaboradores, Neurosci. Lett. 147: 58-62, 1992., Ishiguro K, y colaboradores, J. Biol. Chem. 267: 10897-10901, 1992., Mandelkow EM, y colaboradores, FEBS Lett. 314: 315-321, 1992. y Paudel HK, y colaboradores, J. Biol. Chem. 268: 23512-23518, 1993.). Por consiguiente, la GSK3beta es un blanco prometedor para la intervención terapéutica en tauopatías neurodegenerativas incluyendo enfermedad Alzheimer.

El carbonato de litio, citrato de litio y cloruro de litio son usados comúnmente para el tratamiento de varios desordenes como manías, depresión y migraña y también son utilizados como un agente de "incremento" para incrementar los beneficios de otros fármacos estándar utilizados para la depresión unipolar. El litio es un inhibidor GSK3beta y por lo tanto la inhibición de GSK3beta es un blanco promisorio para el tratamiento de varios de dichos desordenes.

Ha habido reporte de que la actividad de GSK3 en ratones diabéticos obesos es aproximadamente dos veces tan alto como aquella en control (eldar-Finkelman H., y colaboradores, Diabetes, 48:1662-1666, 1999), y la actividad

y expresión de GSK3 en pacientes con diabetes tipo 2 es significativamente más alto respecto a aquellas personas normales (Nikoulina SE, y colaboradores, Diabetes, 49:263-271, 2000). Por lo tanto, los inhibidores GSK3 están
5 disponibles para el tratamiento de diabetes tipo 2 al reducir la actividad de la glucosa sintasa.

Tomados en conjunto, los inhibidores de GSK3beta pueden ser utilizados para un amplio espectro de enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer, manías, depresión,
10 migraña y diabetes tipo 2 y existe una fuerte necesidad por desarrollar dichos inhibidores para el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de GSK3beta.

Los inventores de la presente invención han encontrado que los derivados de benzoimidazol pueden inhibir
15 selectivamente la actividad de GSK3beta y por lo tanto son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades dependientes de GSK3beta.

SUMARIO DE LA INVENCION

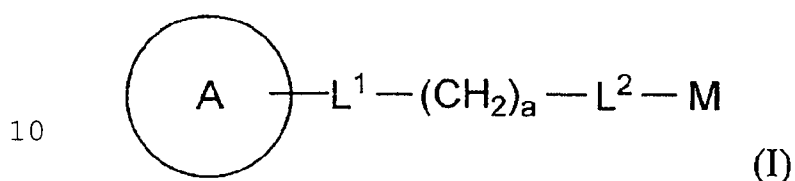
Por consiguiente, es un objetivo de la presente
20 invención proporcionar inhibidores de GSK3beta que tengan alta actividad inhibitoria contra GSK3beta.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar un método para preparar tales inhibidores.

Es un objetivo adicional de la presente invención

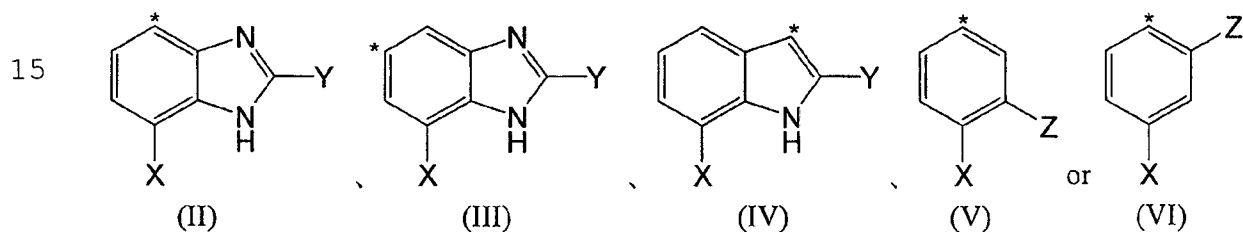
proporcionar una composición farmacéutica incluyendo dichos compuestos, sales aceptables farmacéuticamente, hidratos, solvatos e isómeros de los mismos.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I) y una sal aceptable farmacéuticamente, hidrato, solvato o isómero del mismo:



donde,

el anillo A es (II), (III), (IV), (V) o (VI)



donde,

20 X es halógeno o hidroxilo;

Y es hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, ciclopropilo o ciclopentilo;

Z es un carbonilamino sustituido con un heterociclo de 5-10 miembros; y

el anillo A está sustituido por $-L^1-(CH_2)_a-L^2-M$ en la posición *;

L^1 es $-CONH-$, $-NHCO-$ o un enlace sencillo;

L^2 es seleccionado del grupo que consiste de $-NH-$, $-O-$,
5 $-CH(COOR^1)-$, $-CH(CH_2OH)-$, $-CH=CH-$ y un enlace sencillo, donde
 R^1 es hidrógeno o C1-C6 alquilo;

M es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxilo, amida, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquilcarbonilo, C₆-C₁₄ arilo, C₆-C₁₄ aril C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₄ arilcarbonilo, C₆-C₁₄
10 arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 miembros saturado, insaturado o aromático, C₁-C₆ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, sulfonilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático o $-NR^2R^3$;

15 donde R^2 y R^3 son independientemente C1-C6 alquilo;

el C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alquilcarbonilo, C₆-C₁₄ arilo, C₆-C₁₄ aril C₁-C₆ alquilo, C₆-C₁₄ arilcarbonilo, C₆-C₁₄ arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 insaturado o aromático, C₁-C₆ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico
20 de 5-14 miembros insaturado o aromático y sulfonilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, están sustituidos opcionalmente por 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo A;

donde el grupo A consiste de hidroxilo, oxo, nitro, amino, amida, halógeno, sulfamoilo, trifluorometilo, p-toluensulfonilamino, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquylcarbonilamino y C₁-C₆ alquilsulfonilamino; y

5 a es un número entero de 0-5.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

En esta invención "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado en cadena lineal o cadena ramificada que no
10 contiene ningún heteroátomo o enlaces carbono-carbono insaturados. "C₁-C₆ alquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1-6 átomos de carbono. "C₁-C₄ alquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquilo" incluyen, pero no se
15 limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-
20 pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, 3,3-dimetil-2-butilo y 2,3-dimetil-2-butilo.

En la presente invención, "alcoxi" se refiere a un grupo representado por -OR, donde R es alquilo.

"C₁-C₆ alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1-6 átomos de carbono. "C₁-C₄ alcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1-4 átomos de carbono.

Los ejemplos de "C₁-C₆ alcoxi" incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, 2-metil-1-propiloxi, 2-metil-2-propiloxi y 1-butiloxi y 2-butiloxi.

En la presente invención, "carbonilo" se refiere a un grupo representado por (C=O)-.

En esta invención, "C₁-C₆ alquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo enlazado al grupo C₁-C₆ alquilo. "C₁-C₄ alquilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo enlazado al grupo C₁-C₄ alquilo.

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquilcarbonilo" incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilo, etilcarbonilo, 1-propilcarbonilo, 2-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, s-butilcarbonilo, t-butilcarbonilo y 2-etilbutilcabilo.

En esta invención, "amino" se refiere a un grupo representado por -NH₂ en el cual los hidrógenos son remplazados opcionalmente por un sustituyente.

En la presente invención, "C₁-C₆ alquil carbonilamino" se refiere a un grupo amino enlazado al C₁-C₆ alquilcarbonilo. "C₁-C₄ alquilcarbonilamino" se refiere a un

grupo amino enlazado al grupo al grupo C₁-C₄ alquylcarbonilo.

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquylcarbonilamino" incluyen, pero no se limitan a, metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, 1-propilcarbonilamino, 2-propilcarbonilamino, n-butilcarbonilamino, s-butilcarbonilamino, t-butilcarbonilamino y 2-etilbutilcarbonilamino.

En esta invención, "sulfonilo" es un grupo representado por -SO₂-.

10 En esta invención "C₁-C₆ alquylsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo enlazado al grupo C₁-C₆ alquilo. "C₁-C₄ alquylsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo enlazado al grupo C₁-C₄ alquilo.

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquylsulfonilo" incluyen, 15 pero no se limitan a, metilsulfonilo, etilsulfonilo, 1-propilsulfonilo, 2-propilsulfonilo, n-butilsulfonilo, s-butilsulfonilo, t-butilsulfonilo y 2-etilbutilsulfonilo.

En la presente invención, "C₁-C₆ alquylsulfonilamino" se refiere a un grupo amino enlazado al grupo "C₁-C₆ alquylsulfonilo". "C₁-C₄ alquylsulfonilamino" se 20 refiere a un grupo amino enlazado al grupo "C₁-C₄ alquylsulfonilo".

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquylsulfonilamino" incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonilamino,

etilsulfonilamino, 1-propilsulfonilamino, 2-
 propilsulfonilamino, n-butilsulfonilamino, s-
 butilsulfonilamino, t-butilsulfonilamino y 2-
 etilbutilsulfonilamino.

5 En la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema anular de carbonos aromático. "C₆-C₁₄ arilo" se refiere a un anillo arilo de 6-14 miembros. "C₆-C₁₀ arilo" se refiere a un anillo arilo de 6-10 miembros.

Los ejemplos de "C₆-C₁₄ arilo" incluyen, pero no se
 10 limitan a, fenilo, naftilo y antrilo.

En la invención, "C₆-C₁₄ aril C₁-C₆ alquilo" se refiere al "C₁-C₆ alquilo" en el cual un átomo de hidrógeno esta sustituido por el "C₆-C₁₄ arilo". "C₆-C₁₀ aril C₁-C₄ alquilo" se refiere al "C₁-C₄ alquilo" en el cual un átomo de
 15 hidrógeno es sustituido por el C₆-C₁₀ arilo".

Los ejemplos de "C₆-C₁₄ aril C₁-C₆ alquilo", pero no limitados a, bencilo, fenetilo y antrilmetilo.

En la presente invención, "C₆-C₁₄ arilcarbonilo" se refiere a un grupo carbonilo enlazado al grupo "C₆-C₁₄ arilo". "C₆-C₁₀ arilcarbonilo" se refiere a un grupo
 20 carbonilo enlazado al grupo "C₆-C₁₀ arilo".

Los ejemplos de "C₆-C₁₄ arilcarbonilo" incluyen, pero no están limitados a, fenilcarbonilo, naftilcarbonilo y antrilcarbonilo.

Esta invención, "C₆-C₁₄ arilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo enlazado al grupo "C₆-C₁₄ arilo". "C₆-C₁₀ arilsulfonilo" se refiere a un grupo sulfonilo enlazado al "C₆-C₁₀ arilo".

5 Los ejemplos de "C₆-C₁₄ arilsulfonilo" incluyen, pero no están limitados a, fenilsulfonilo, naftilsulfonilo y antrilsulfonilo.

En la presente invención, "un grupo heterocíclico insaturado o aromático" se refiere a un grupo heterocíclico
10 insaturado o aromático que tienen uno o más heteroátomos en el sistema anular. "grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" se refiere a un grupo heterocíclico insaturado o aromático en el cual el anillo consiste de 5-14 átomos. "grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o
15 aromático" se refiere a un grupo heterocíclico insaturado o aromático en el cual el anillo consiste de 5-10 átomos.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" incluyen, pero no están limitados a, imidazolilo, pirrolilo, piridilo, tienilo,
20 furilo, tiazolilo, pirazolilo, pirazolinilo, oxazolilo, isoxazolilo e indolilo.

En esta invención, "C₁-C₆ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" se refiere al grupo "C₁-C₆ alquilo" en el cual un átomo de

hidrógeno es sustituido por el "grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático". "C₁-C₄ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático" se refiere al "C₁-C₄ alquilo" en el cual un átomo
5 de hidrógeno es sustituido por el "grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático".

Los ejemplos de "C₁-C₆ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" incluyen, pero no están limitados a, imidazolilmetilo,
10 pirrolilmetilo, piridilmetilo, tienilmetilo, furilmetilo, tiazolilmetilo, pirazolilmetilo, pirazolinilmetilo, oxazolilmetilo, isoxazolilmetilo e indolilmetilo.

En esta invención, "sulfonilo sustituido con grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" se
15 refiere a un grupo sulfonilo enlazado al "grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático". "sulfonilo sustituido con el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático" se refiere a un grupo sulfonilo enlazado al "grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado
20 o aromático".

Los ejemplos de "sulfonilo sustituido con el grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático" incluyen, pero no están limitados a, imidazolilsulfonilo, pirrolilsulfonilo, piridilsulfonilo, tienilsulfonilo,

furilsulfonilo, tiazolilsulfonilo, pirazolilsulfonilo, pirazolinilsulfonilo, oxazolilsulfonilo, isoxasolilsulfonilo e indolilsulfonilo.

En esta invención, "carbonilamino sustituido con el
5 grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático" se refiere a un grupo amino enlazado a un grupo carbonilo enlazado al "grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático".

Los ejemplos de "carbonilamino sustituido con el
10 grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático" incluyen, pero no se limitan a, imidazolilcarbonilamino, pirrolilcarbonilamino, piridilcarbonilamino, tienilcarbonilamino, furilcarbonilamino, tiazolilcarbonilamino, pirazolilcarbonilamino,
15 pirazolinilcarbonilamino, oxazolilcarbonilamino, isoxazolilcarbonilamino e indolilcarbonilamino.

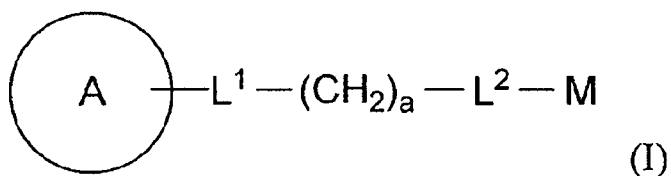
En la presente invención, "un grupo heterocíclico saturado" se refiere a un grupo heterocíclico saturado que tiene uno o más heteroátomos en el sistema anular. "grupo
20 heterocíclico de 5-14 miembros saturado" se refiere a un grupo heterocíclico saturado en el cual el anillo consiste de 5-14 átomos. "grupo heterocíclico de 5-10 miembros saturado" se refiere a un grupo heterocíclico saturado en el cual el anillo consiste de 5-10 átomos.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico de 5-14 miembros saturado" incluyen, pero no están limitados a, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tiomorfolinilo.

5 Una sal es definida como el producto formado a partir de la reacción de neutralización de ácidos y bases. Las sales son compuestos iónicos formados por cationes (iones cargados positivamente) y aniones (iones negativos) de modo que el producto es eléctricamente neutro. Estos iones
10 componentes pueden ser inorgánicos así como orgánicos.

El hidrato es un término usado en química inorgánica y química orgánica para indicar que una sustancia contiene agua. Solvato se refiere a una molécula en una solución complejada con moléculas de disolvente. Los isómeros
15 son compuestos con la misma fórmula molecular pero diferente fórmula estructural. Más específicamente, isómero incluye isómero geométrico, isómero óptico, estereoisómero, tautómero del compuesto y mezclas de los mismos.

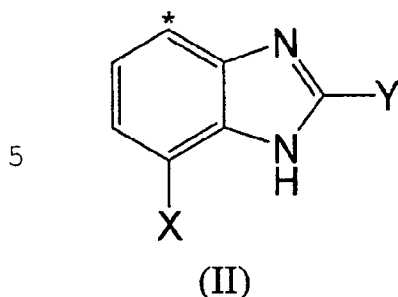
La presente invención proporciona un compuesto
20 representado por la fórmula (I):



Entre los compuestos de fórmula (I) de la presente

invención, los favorecidos son aquellos donde:

A es (II),



donde

X es halógeno o hidroxilo;

10 Y es fenilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, ciclopropilo o ciclopentilo;

El anillo (II) está sustituido por $-L^1-(CH_2)_a-L^2-M$ en la posición *;

L^1 es $-CONH-$ o $-NHCO-$:

15 L^2 es seleccionado del grupo que consiste de $-NH-$, $-O-$, $-CH(COOR^1)-$, $-CH(CH_2OH)-$ y un enlace sencillo, donde R^1 es hidrógeno o C_1-C_6 alquilo;

M es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxilo, amida, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilcarbonilo, C_6-C_{14} arilo, C_6-C_{14} aril C_1-C_6 alquilo, C_6-C_{14} arilcarbonilo, C_6-C_{14} arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 miembros saturado, insaturado o aromático, C_1-C_6 alquilo sustituido con el grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, sulfonilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-14

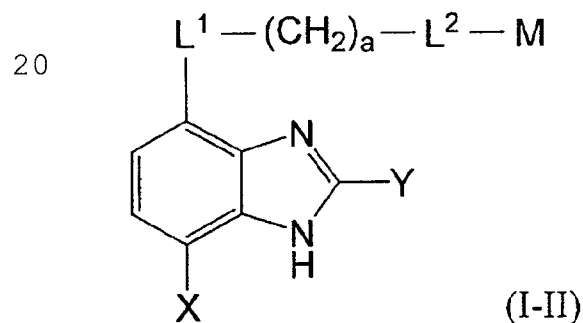
20

miembros insaturado o aromático o $-NR^2R^3$; donde R^2 y R^3 son independientemente C_1-C_6 alquilo; el C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alquilcarbonilo, C_6-C_{14} arilo, C_6-C_{14} aril C_1-C_6 alquilo, C_6-C_{14} arilcarbonilo, C_6-C_{14} arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático sustituido por C_1-C_6 alquilo y sulfonilo sustituido por grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático están sustituidos opcionalmente por 1-3 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo A;

donde el grupo A consiste de hidroxilo, oxo, nitro, amino, amida, halógeno, sulfamoilo, trifluorometilo, p-toluensulfonilamino, C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_1-C_6 alquilcarbonilamino y C_1-C_6 alquilsulfonilamino; y

a es un número entero de 0-5.

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona compuestos representados por la siguiente fórmula (I-III) o una sal, hidrato, solvato o isómero de los mismos:



donde

L^1 es -CONH-; L^2 es un enlace sencillo;

M es C_6-C_{10} arilo o grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturados o aromáticos que tiene de 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están sustituidos opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo A; y

X, Y y a son definidos como en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

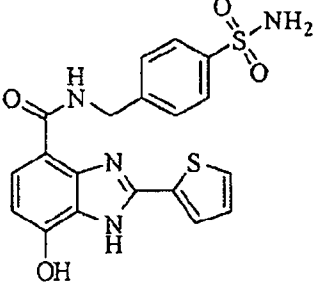
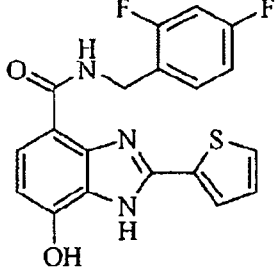
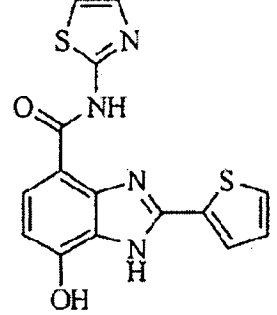
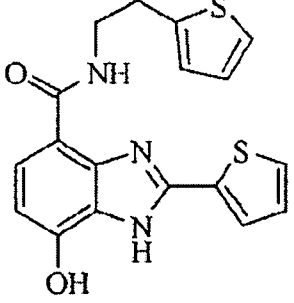
10 En esta modalidad, M es seleccionado del grupo que consiste de fenilo, imidazol-1-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, pirol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 2-pirazolin-4-ilo e isoxazol-4-ilo, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1-2 sustituyentes cada uno
15 seleccionado independientemente del siguiente grupo B y Y es seleccionado del grupo que consiste de tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, fenilo, ciclopropilo y ciclopentilo.

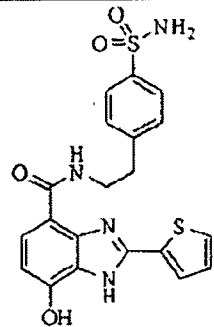
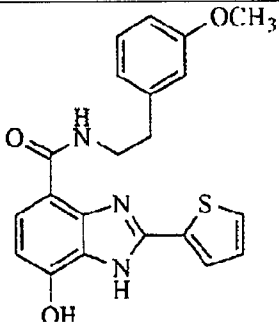
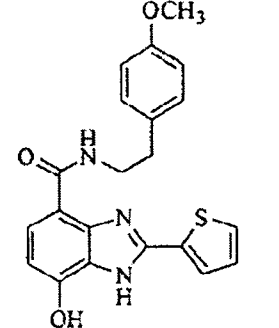
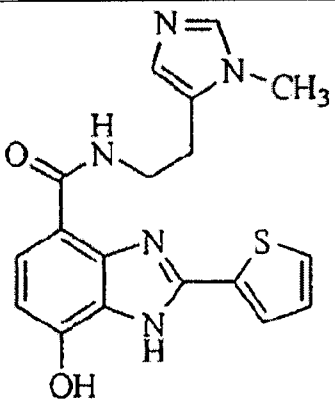
El grupo B consiste fluoro, hidroxilo, oxo, amino, metilo, metoxi y sulfamoilo.

20 Los compuestos favorecidos incluyen aquellos seleccionados del grupo que consiste de: Ejemplos Nos. 8, 9, 10, 20, 21, 22, 23, 35, 37, 44, 45, 57, 62, 76, 77, 78, 79, 80, 84, 85, 86, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 101 y 102 enlistados en la siguiente Tabla 1 y las sales aceptables

farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos anteriormente mencionados.

Tabla 1

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
8		7-Hidroxi-N-(4-sulfamoylbencil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida
9		N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida
10		7-hidroxi-N-(tiazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
20		7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(tiofen-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

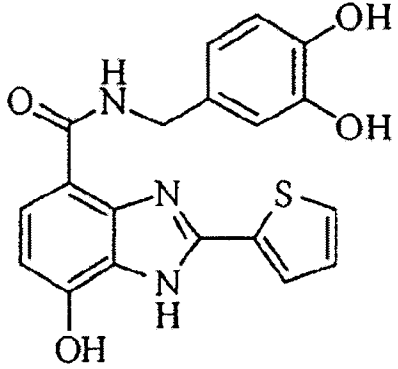
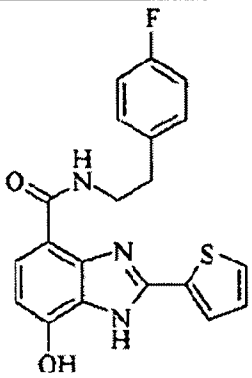
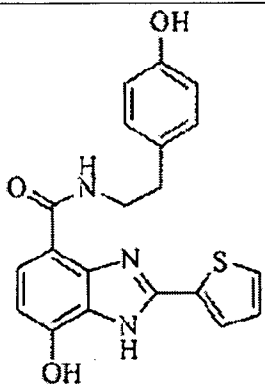
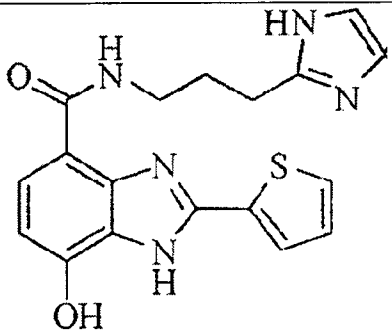
21		7-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
22		7-hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
23		7-hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
35		7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

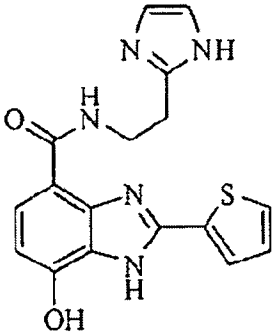
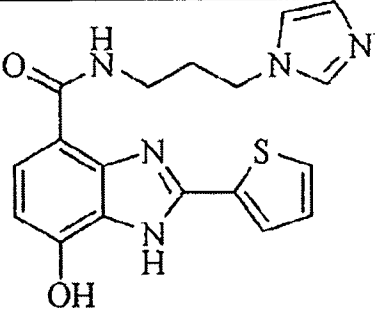
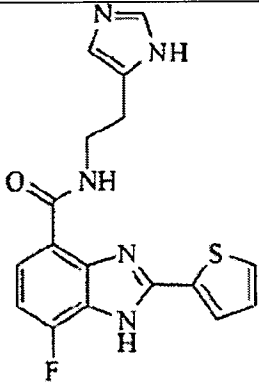
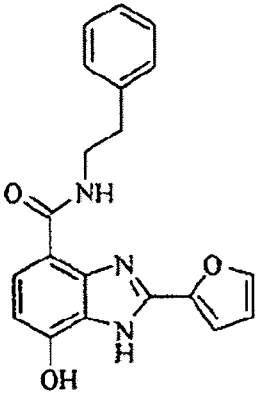
5

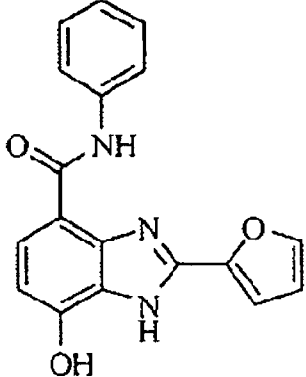
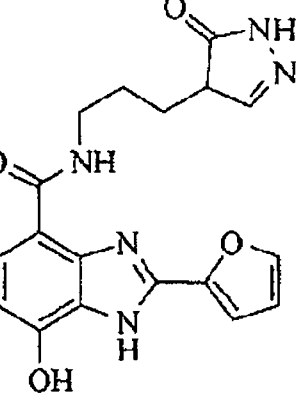
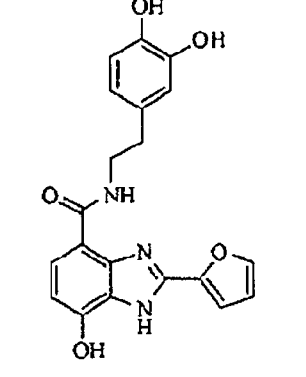
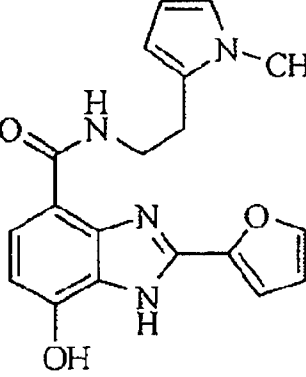
10

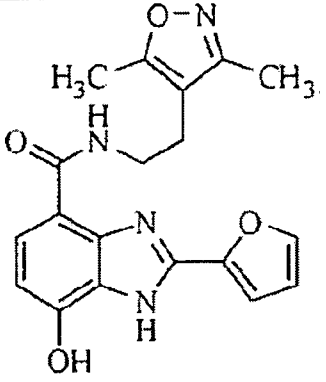
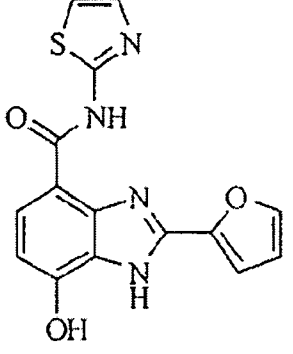
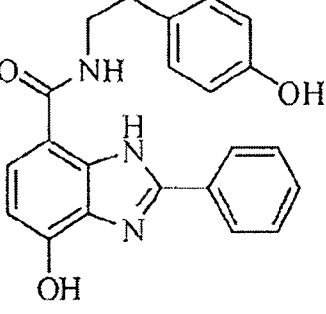
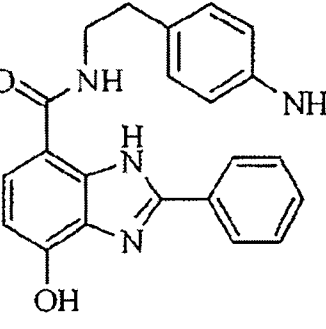
15

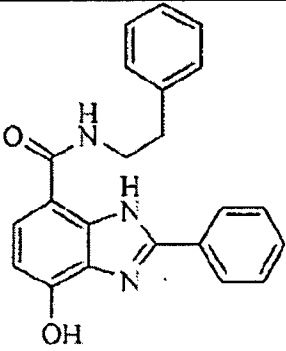
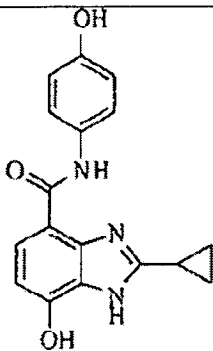
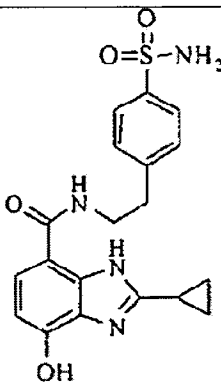
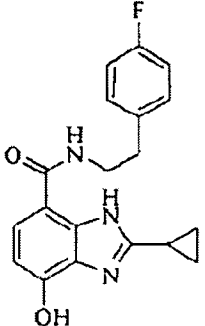
20

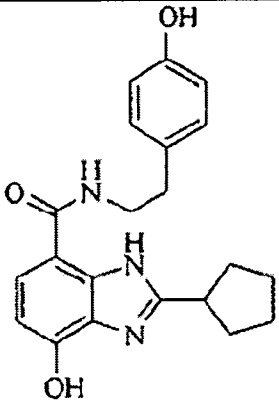
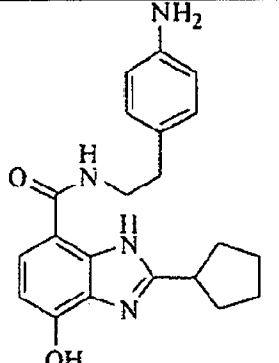
37		N-(3,4-dihidroxi-bencil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
44		N-(4-fluorofenetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
45		7-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
57		N-3-(1H-imidazol-2-il)propil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5	62		N-[2-(1H-imidazol-2-yl)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
10	76		N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
15	90		N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
20	77		2-(furan-2-il-7-hidroxi-N-fenetil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

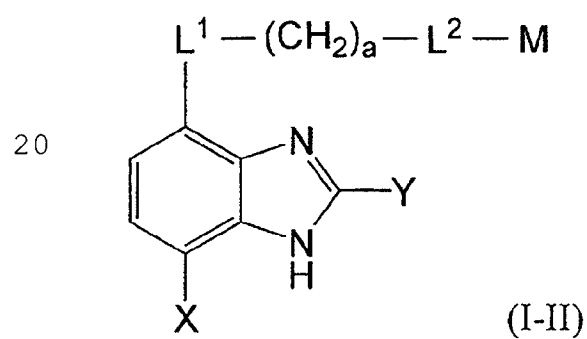
78		2-(furan-2-il)-7-hidroxi-N-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
79		7-hidroxi-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
80		N-(3,4-dihidroxi-fenetil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
84		2-(furan-2-il)-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5		N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
10		2-(furan-2-il)-7-hidroxi-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
15		4-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida
20		N-(4-aminofenetil)-4-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

94		4-hidroxi-N-fenetil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida
91		2-ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida
101		2-ciclopropil-4-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida
102		2-ciclopropil-N-(4-fluorofenetil)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

5 95		2-ciclopentil-4-hidroxi-N-(4-hidroxi-fenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida
10 96		N-(4-aminofenetil)-2-ciclopentil-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención
 15 proporciona un compuesto representado por la siguiente
 fórmula (I-II) o una sal, hidrato, solvato o isómero del
 mismo:



donde

L¹ es -CONH-;

L² es -NH-;

M es C1-C4 alquilo, C1-C4 alquilcarbonilo, C6C-10 arilcarbonilo, C6-C10 arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S o sulfonilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene de 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

X, Y y a son definidos como en la modalidad anteriormente mencionada representados por la fórmula (I).

En esta modalidad, M es seleccionado del grupo que consiste de etilo, isopropilo, metilcarbonilo, piridin-2-ilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo y 4-piridilsulfonilo, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del siguiente grupo C y Y es seleccionado del grupo que consiste de tiofen-2-ilo y furan-2-ilo.

El grupo C consiste de cloro, hidroxilo, metilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino y p-toluensulfonilamino.

En una modalidad favorecida, la presente invención

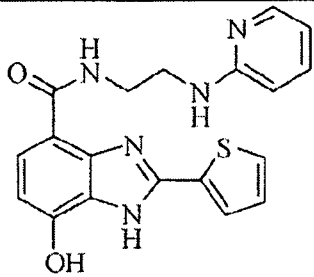
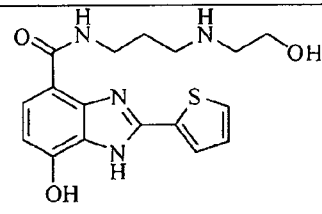
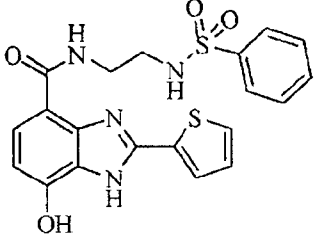
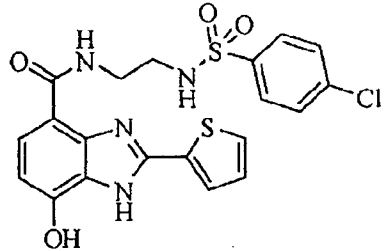
proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste de los Ejemplos Nos. 11, 12, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 69, 70 y 89 enlistados en la siguiente Tabla 2 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los 5 compuestos antes mencionados.

Tabla 2

10

15

20

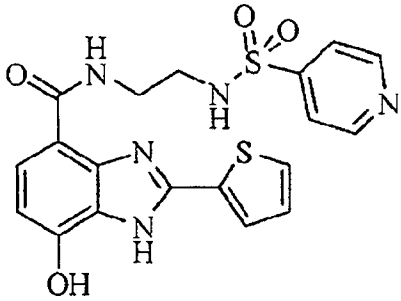
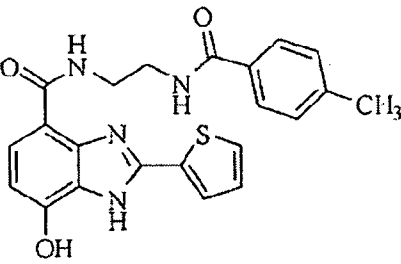
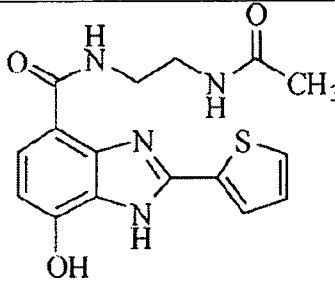
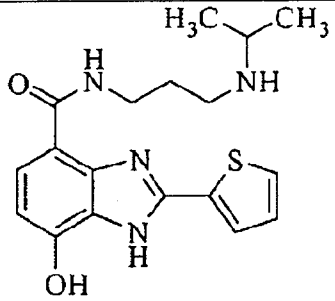
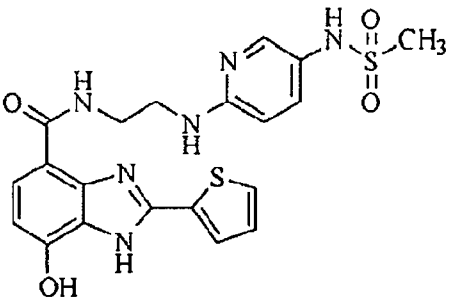
Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
11		7-Hidroxi-N-[2-(piridin-2-ilamino)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida
12		7-hidroxi-N-[3-(2-hidroxietilamino)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida
38		7-hidroxi-N-[2-(fenilsulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida
39		N-[2-(4-clorofenilsulfonamido)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamida

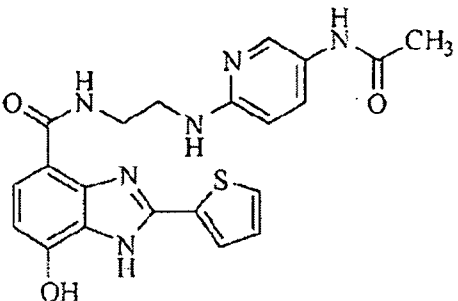
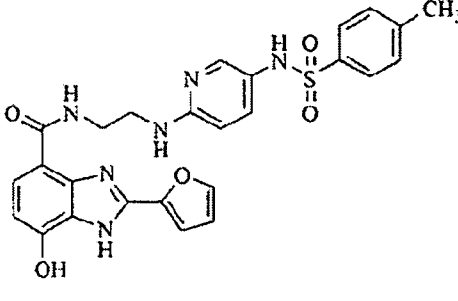
5

10

15

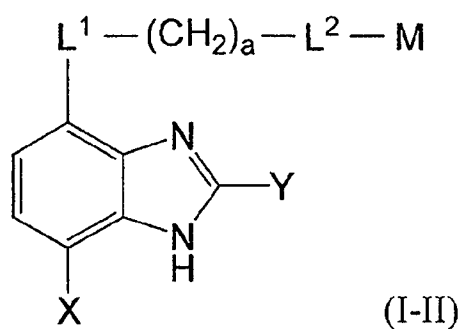
20

40		7-hidroxi-N-[2-(piridin-4-sulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
41		7-hidroxi-N-[2-(4-metilbenzamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
42		N-(2-acetamidoetil)-7hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
43		N-[3-(isopropilamino)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
69		7-hidroxi-N-{2-[5-(metilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5	70		N-[2-(5-acetamidopiridin-2-ilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
10	89		2-(furan-2-il)-7-hidroxi-N-{2-[5-(4-metilfenilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula (I-II) o una sal del mismo:

15



20

donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, donde R^1 es hidrogeno o C1-C4 alquilo;

M es C1-C4 alquilo, C6-C10 arilo C1-C4 alquilo o C1-C4

alquilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

X, Y y a están definidos como en la modalidad antes mencionada representada por la fórmula (I).

En esta modalidad, M es seleccionado del grupo que consiste de metilo, fenilmetilo, indol-3-ilmetilo e imidazol-4-ilmetilo, los cuales son opcionalmente sustituidos por 1-2 hidroxilo y Y es tiofen-2-ilo.

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste de: Ejemplos Nos. 13, 14, 15, 16, 71 y 72 enlistados en la siguiente Tabla 3 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

Tabla 3

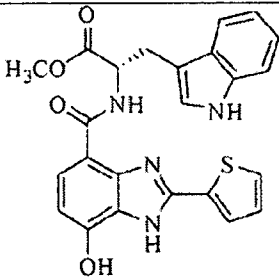
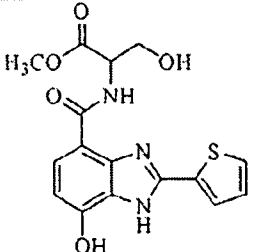
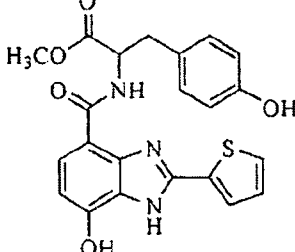
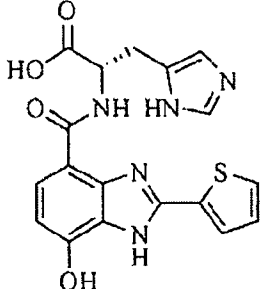
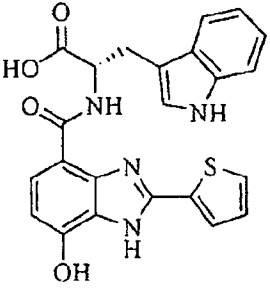
Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
13		2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de (S)-metilo

5

10

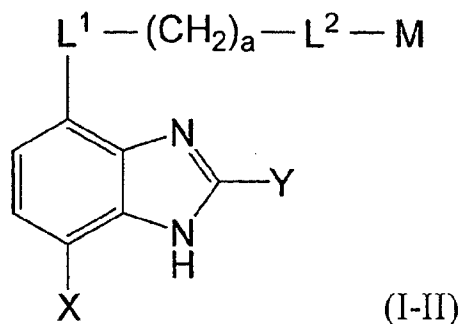
15

20

14		2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-3-il)propanoato de (S)-metilo
15		3-hidroxi-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]propanoato de metilo
16		2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo
71		Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoico
72		Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-indol-3-il)propanoico

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula (I-II) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:

5



10

donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{O}-$;

M es C6-C10 arilo o el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A;

X, Y y a son definidos en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

En esta modalidad, M es fenilo o piridin-2-ilo, el cual está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del siguiente grupo D y Y preferentemente consiste de tiofen-2-ilo.

El grupo D consiste de amido, nitro, trifluorometilo y p-toluensulfonilamino.

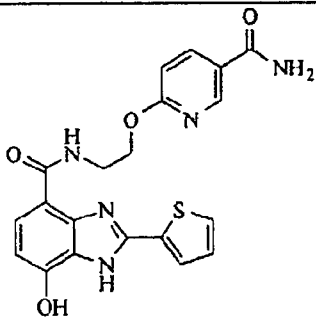
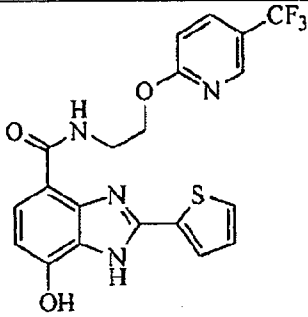
En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste de: los Ejemplos Nos. 49, 50, 73 y 74 enlistados en la siguiente Tabla 4 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

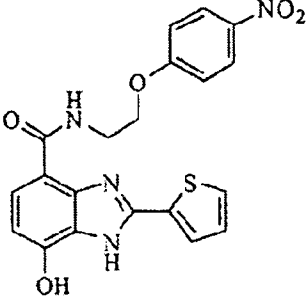
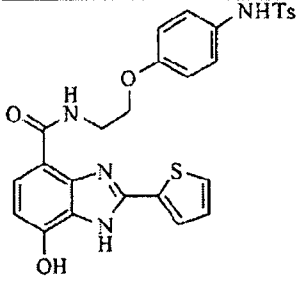
Tabla 4

10

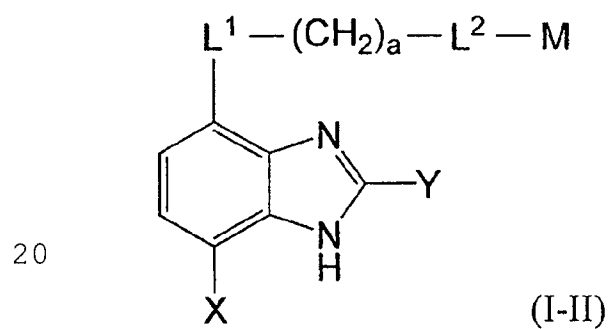
15

20

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
49		N-[2-(5-carbamoylpiridin-2-iloxi)etil]-7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
50		7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(5-trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

73		7-hidroxi-N-[2-(4-nitrofenoxi)etil]- 2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol- 4-carboxamida
74		7-hidroxi-N-{2-[4-(4- metilfenilsulfonamido) fenoxi]etil}-2- (tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4- carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula (I-II) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:



donde

L^1 es $-CONH-$;

L^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$;

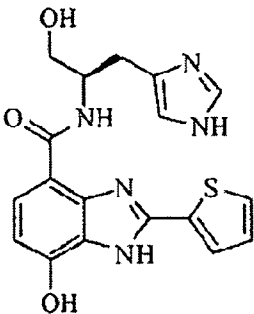
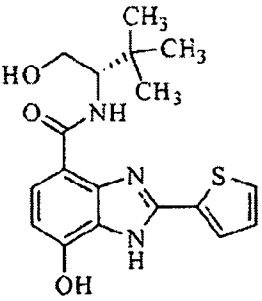
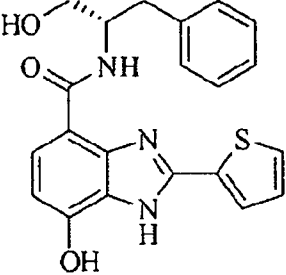
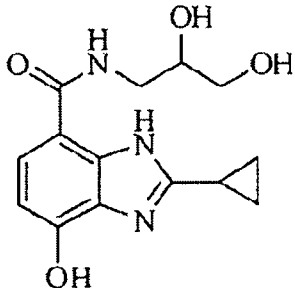
M es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, C1-C4 alquilo, C6-C10 aril C1-C4 alquilo y C1-C4 alquilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros
5 insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionado del grupo que consiste de N, O y S, el C1-C4 alquilo, C6-C10 aril C1-C4 alquilo y el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos están opcionalmente sustituidos por 1 o 2
10 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

X, Y y a son definidos como en la modalidad anterior representados por la fórmula (I).

En esta modalidad, M es preferiblemente hidroxilo, fenilmetilo, t-butilo o imidazol-5-ilmetilo y Y es
15 seleccionado del grupo que consiste de tiofen-2-ilo y ciclopropilo.

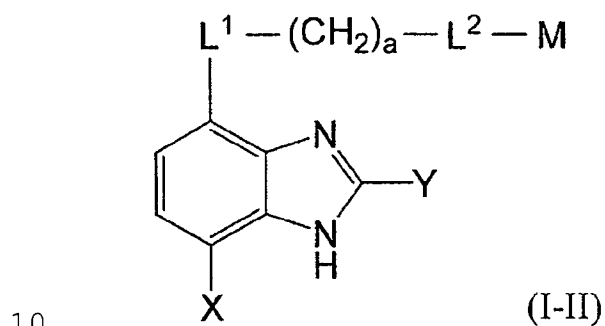
En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste
20 de: los Ejemplos Nos. 17, 18, 19 y 97 enlistados en la siguiente Tabla 5 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

Tabla 5

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
17		(R)-7-hidroxi-N-[1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)propan-2-il]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
18		(S)-7-hidroxi-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
19		(S)-7-hidroxi-N-[1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
97		2-ciclopropil-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula (I-II) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:

5



10

donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es un enlace sencillo;

15

M es $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

donde R^2 R^3 son independientemente C1-C4 alquilo opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo A; y

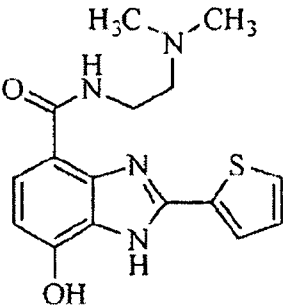
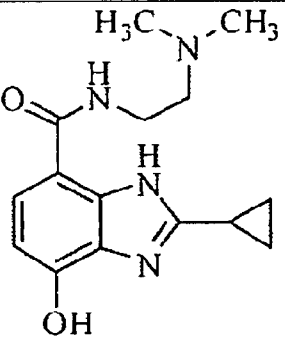
20 X , Y y a son definidos en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

En esta modalidad, Y es seleccionado del grupo que consiste de tiofen-2-ilo y ciclopropilo.

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste

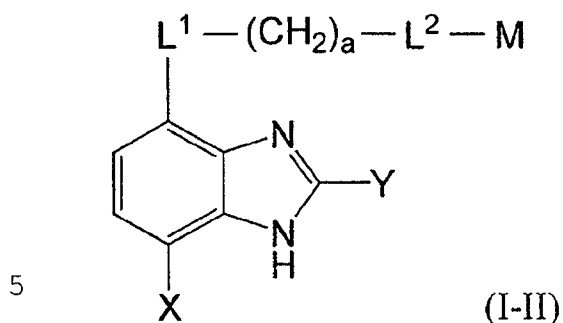
de: los Ejemplos Nos. 36 y 98 enlistados en la siguiente Tabla 6 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

5 Tabla 6

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
10 36		N-[2-(dimetilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida
15 98		2-ciclopropil-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

20

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente formula (I-II) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:



donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o un enlace sencillo;

10 M es C6-C10 arilo o grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tenga 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo A; y

15 X, Y y a son definidos como en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

En esta modalidad, M es preferentemente fenilo, opcionalmente que tenga 1 o 2 hidroxilos o imidazol-5-ilo y Y es ciclopropilo o tiofen-2-ilo.

20 En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste de: los Ejemplos Nos. 107, 108, 120 y 121 enlistados en la siguiente Tabla 7 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes

mencionados.

Tabla 7

5

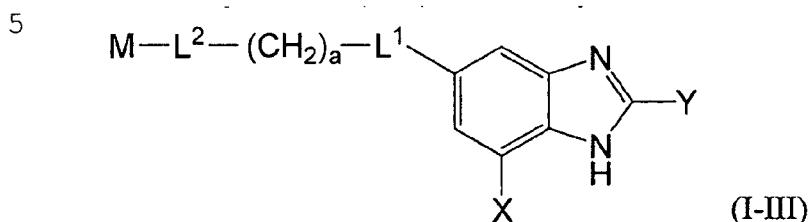
10

15

20

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
107		N-(2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(4-hidroxifenil)acetamida
108		1-(2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)urea
120		(E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acrilamida
121		N-(7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-III) o una sal, hidrato, solvato o isómero de los mismos:



donde

10 L1 es -CONH- o un enlace sencillo;

L2 es un enlace sencillo;

M es amida o el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S
15 opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

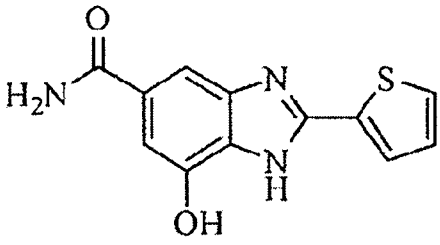
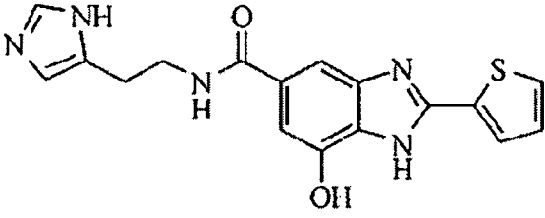
X, Y y a son definidos en la modalidad anterior representado por la fórmula (I).

En esta modalidad, Y es tiofen-2-ilo.

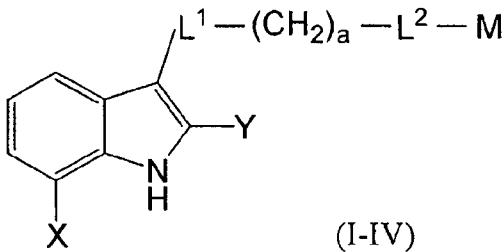
20 En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto seleccionado del grupo que consiste de: los Ejemplos Nos. 65 y 66 enlistados en la siguiente Tabla 8 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes

5 mencionados.

Tabla 8

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
65		7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida
66		N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

15 En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la siguiente fórmula (I-IV) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:



donde

L¹ es -CONH-;

L² es un enlace sencillo;

M es el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

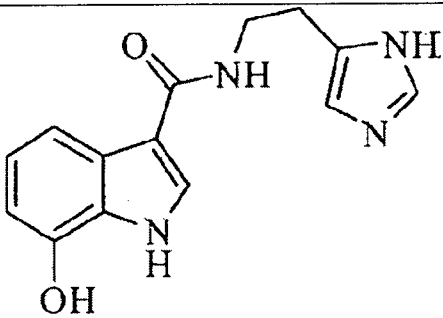
X, Y y a son definidos como en la modalidad representada por la fórmula (I).

10 En esta modalidad, Y es hidrógeno.

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto del Ejemplo 110 enlistado en la siguiente Tabla 9 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos del compuesto antes
15 mencionado.

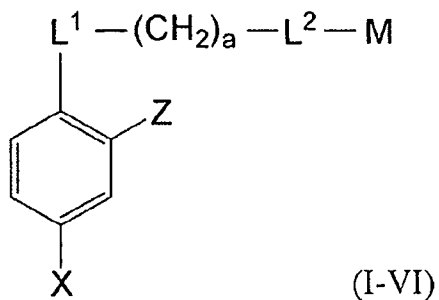
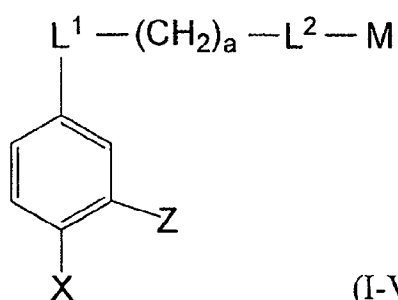
Tabla 9

20

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
110		N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]- 7-hidroxi-1H-indol-3- carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona compuestos representados por la siguiente fórmula (I-V), (I-VI) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:

5



10

donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es un enlace sencillo;

M es el grupo heterocíclico de 5-10 miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S
15 opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A; y

X, Z y a se definen como en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

20

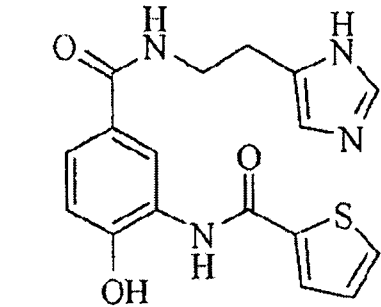
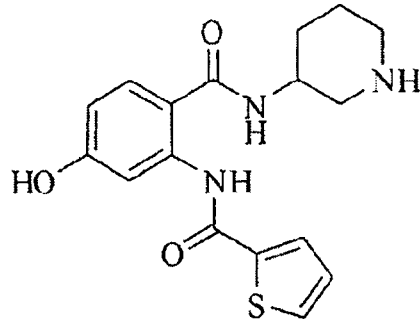
En esta modalidad, Z es preferentemente tiofen-2-ilcarbonilamino.

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto de los Ejemplos Nos.112 y 122 enlistados en la siguiente Tabla 10 y las sales aceptables

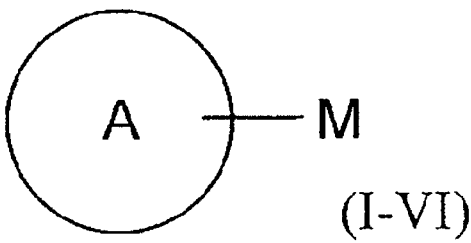
57

farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos del compuesto antes mencionado.

Tabla 10

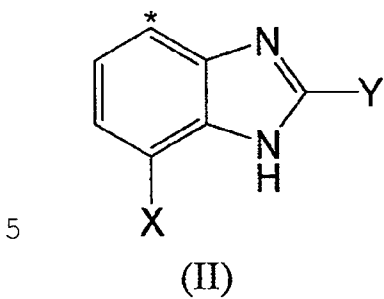
Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
112		N-{5-[2-(1H-imidazol-5-yl)etilcarbamoil]-2-hidroxifenil}tiofen-2-carboxamida
122		N-(5-hidroxi-2-(piperidin-3-ilcarbamoil)fenil)tiofen-2-carboxamida

En otra modalidad favorecida, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula (I-VI) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:



donde

El anilla A es representado por la fórmula siguiente:



M es carboxilo;

X, Y, Z y a son definidos como en la modalidad anterior representada por la fórmula (I).

10 En esta modalidad, el anillo A es preferiblemente la fórmula (II).

En una modalidad favorecida, la presente invención proporciona el compuesto del Ejemplo No. 1 enlistado en la siguiente Tabla 11 y las sales aceptables farmacéuticamente, profármacos, hidratos y solvatos de los compuestos antes mencionados.

Tabla 11

20

Ejemplo No.	Estructura	Compuesto
1		Ácido 7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede estar en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente derivada de un ácido orgánico o inorgánico y los ejemplos representativos de la sal aceptable farmacéuticamente derivada de un ácido orgánico o inorgánico incluyen sales obtenidas al adicionar un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfónico o ácidos carboxílicos orgánicos tales como ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maléico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido ascórbico o ácido málico, ácido metansulfónico o ácido para-toluensulfónico, los que no limitan este alcance, al compuesto de fórmula (I). Tales ácidos pueden ser preparados por los procesos convencionales y otros ácidos, los cuales no son aceptables farmacéuticamente, incluyendo el ácido oxálico, pueden ser empleados en la preparación de las bases.

Alternativamente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención también puede estar en la forma de una sal aceptable farmacéuticamente, derivada de una base orgánica o inorgánica, incluyendo sales obtenidas al adicionar una base orgánica o inorgánica. Por ejemplo, álcalis que incluyen hidróxido de sodio o hidróxido de potasio o hidróxidos de

metales alcalinotérreos incluyendo hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio o hidróxido de amonio, pueden ser empleadas para la preparación de la sal inorgánica del compuesto. Además, las bases orgánicas que incluyen trietilamina o diisopropiletilamina también pueden ser usadas para la preparación de la sal orgánica del compuesto.

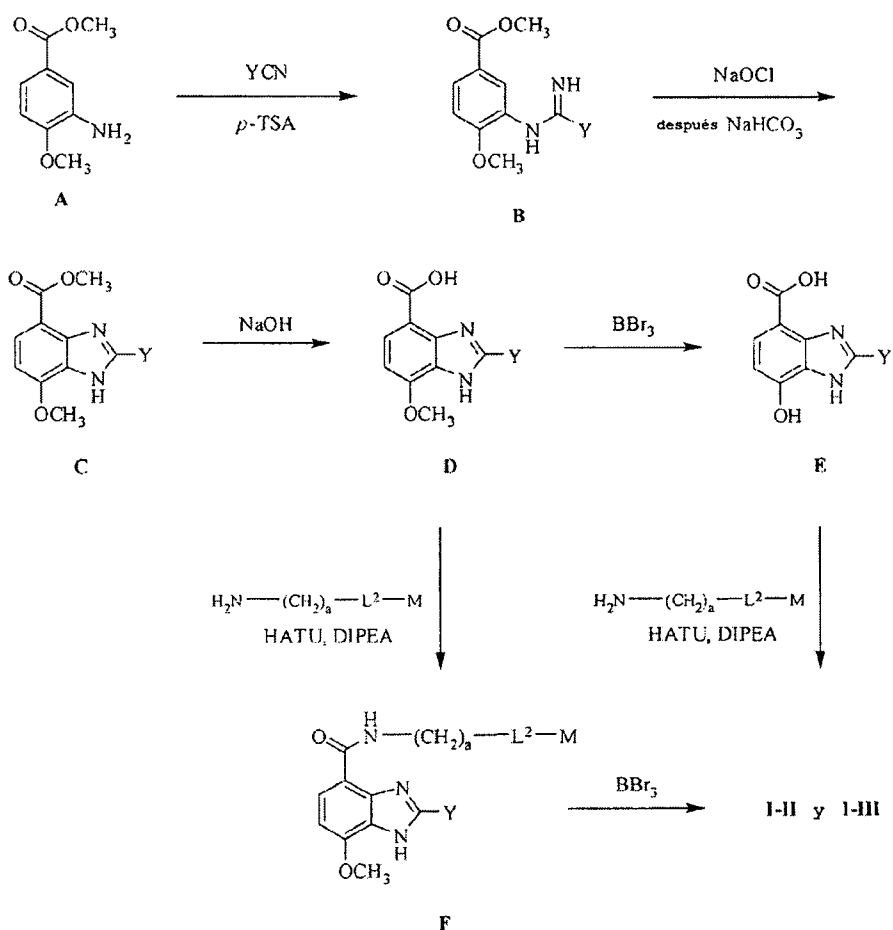
El compuesto inventivo favorecido de fórmula (I-II) y (I-III) pueden ser preparados como en el Esquema (1):

10

Esquema (I)

15

20

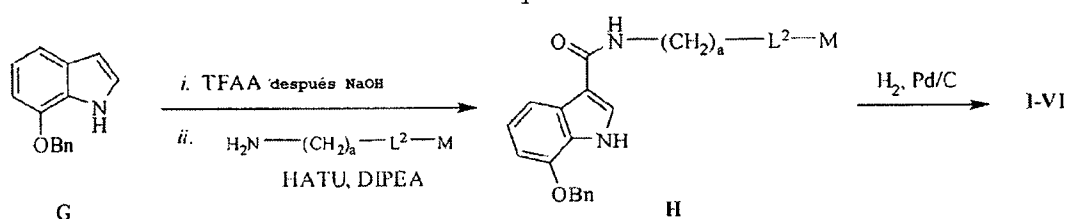


Donde, p-TSA es ácido p-toluensulfónico, HATU es 2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato metanamínio. DIPEA es N,N-diisopropiletilamina y Y (excepto cuando Y es hidrógeno), a, L² y M tienen el mismo significado como se definió anteriormente.

La anilina A reacciona con un nitrilo en presencia de ácido p-toluensulfónico para obtener la amida B. La amida B es clorada con hipoclorito de sodio y ciclizada usando bicarbonato de sodio para formar el benzimidazol C. El intermediario C es saponificado con hidróxido de sodio para producir el metoxi ácido D. El compuesto D es tratado con tribromuro de boro para obtener el hidroxí ácido E. El hidroxí ácido E reacciona con varias aminas usando HATU para obtener los compuestos de fórmula I-II. El compuesto D también reacciona con varias aminas en presencia de HATU para dar las amidas F. Las amidas F son tratadas con tribromuro de boro para producir los compuestos de fórmula (I-III).

El compuesto inventivo favorecido de fórmula (I-IV) puede ser preparado como se ilustra en el Esquema (II).

Esquema II

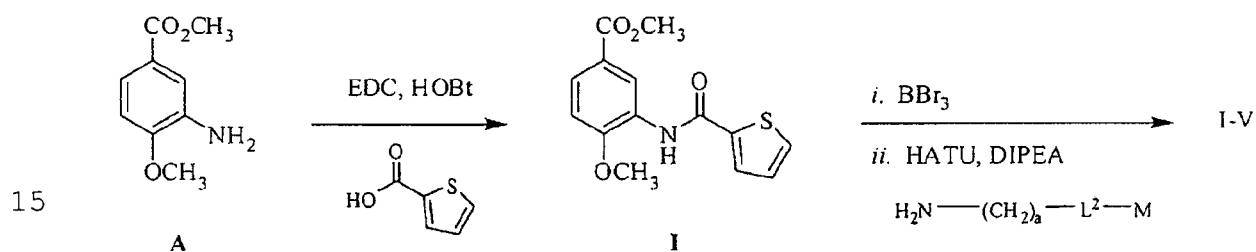


El compuesto G reacciona con TFAA (anhídrido de ácido trifluoroacético) seguido por la hidrólisis con base para producir el intermediario ácido carboxílico, el cual se acopla usando HATU para obtener el compuesto H. El compuesto H es hidrogenado para producir los compuestos de fórmula (I-VI).

El compuesto inventivo favorecido de fórmula (I-V) puede ser preparado como lo ilustra el Esquema (III).

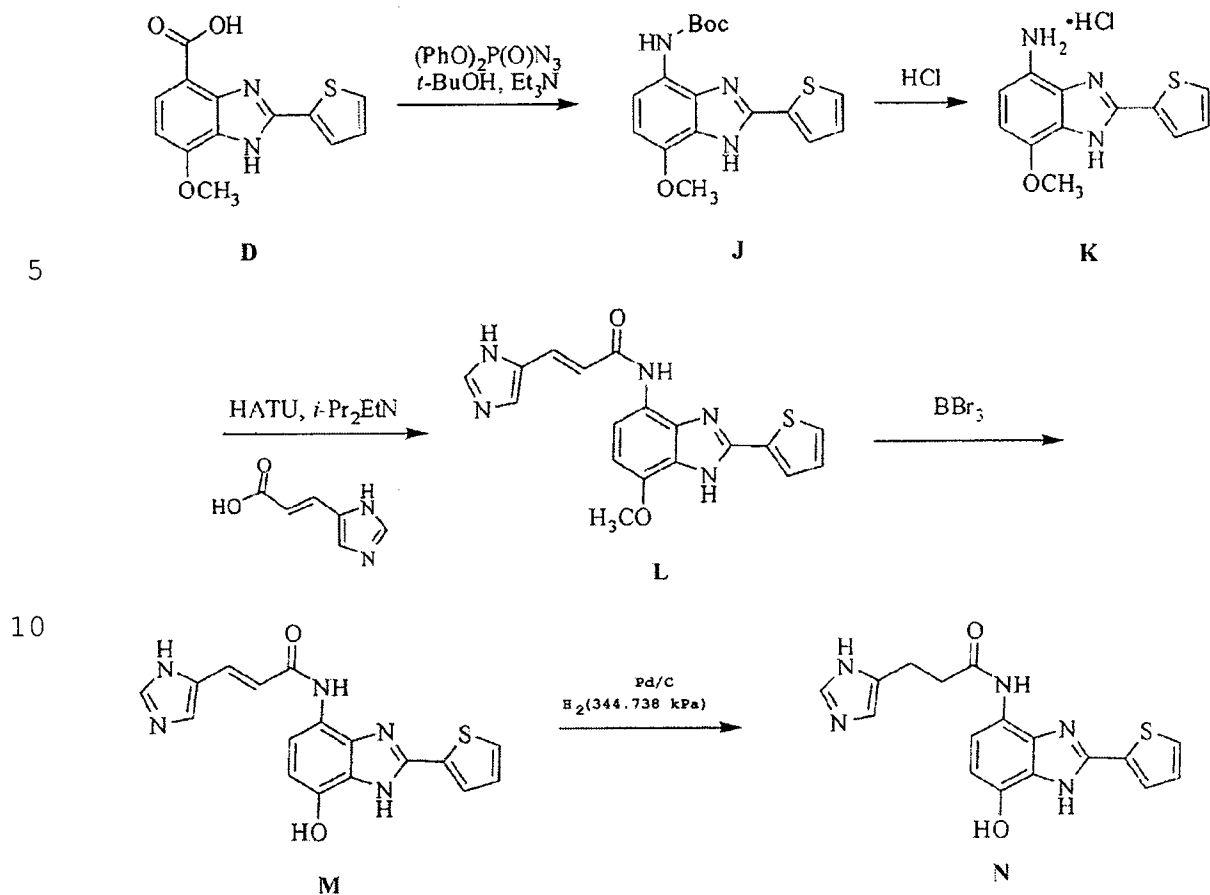
10

Esquema III



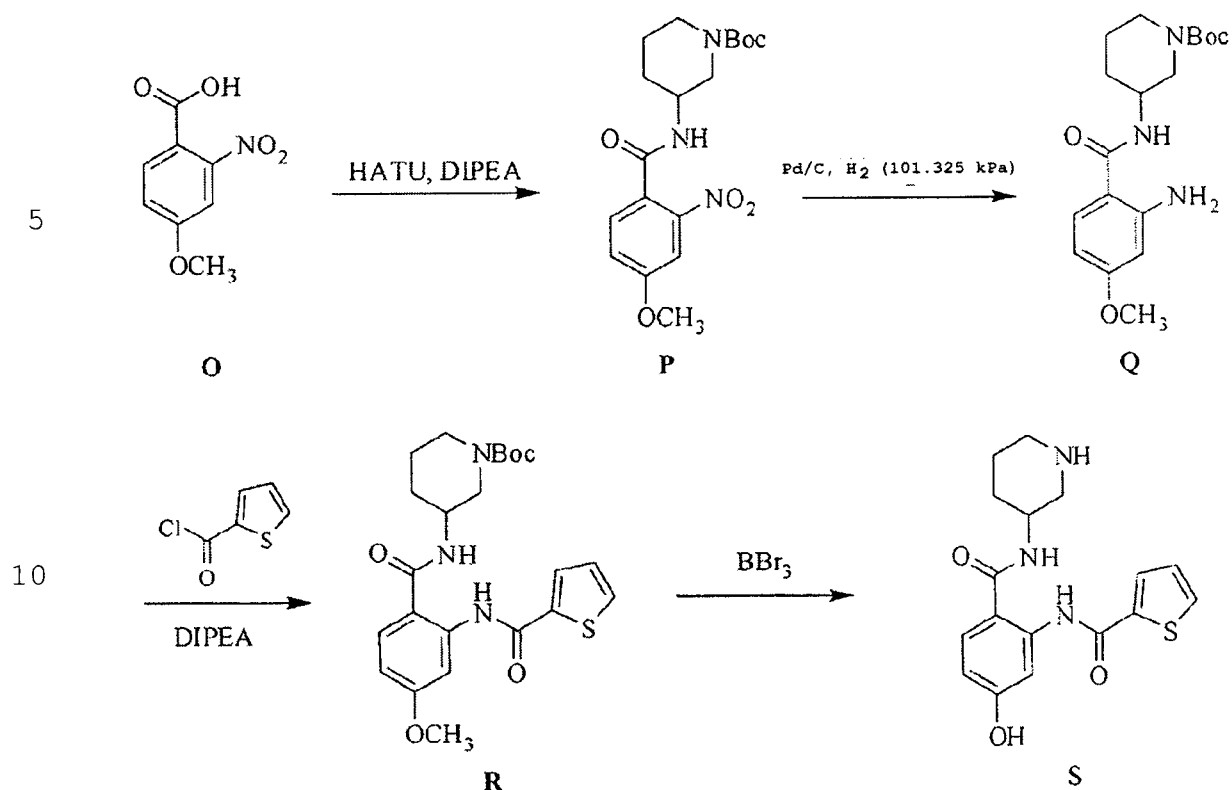
La anilina A se acopla con un derivado de ácido carboxílico para producir la correspondiente amida I. El éster y éter se unen con tribromuro de boro y el ácido resultante es acoplado con un derivado amina para dar los compuestos de fórmula (I-V).

Esquema IV



El ácido D se trata con difenilfosforil azida, trietil amina y t-butanol para obtener el intermediario J. El grupo boc- se elimina por tratamiento con ácido clorhídrico para producir la amina K. La amina K se trata con el ácido necesario en presencia de HATU para producir la amida L. El compuesto L reacciona con tribromuro de boro para obtener el fenol M. El compuesto M es tratado con hidrógeno en presencia de paladio para dar el compuesto N (Esquema IV).

Esquema V



El ácido **O** se acopla con la amina necesaria para
 15 obtener la amida **P**. El compuesto **P** se reduce bajo condiciones
 de hidrogenación estándar para producir la anilina **Q**. La
 anilina reacciona con el ácido clorhídrico necesario para dar
 el intermediario **R**. Una desprotección final utilizando
 tribromuro de boro produce el compuesto **S**.

20 Una sal, hidrato, solvato e isómero del compuesto
 de la inventiva de fórmula (I) puede ser preparado al emplear
 cualquiera de los métodos conocidos. El compuesto de la
 inventiva de fórmula (I), una sal, hidrato, solvato o isómero
 del mismo puede ser empleado para el tratamiento de

enfermedades dependientes de la enzima GSK3beta como enfermedad de Alzheimer, manías, depresión, migraña y diabetes tipo 2, por la ruta de inhibición de la actividad de GSK3beta, el compuesto de la inventiva que tiene un valor

5 IC50 (microM), generalmente en el intervalo de 0.0001 a 100, por ejemplo 0.001 a 50, preferiblemente 0.001 a 10, más preferiblemente 0.001 a 5. Por consiguiente, la presente invención incluye una composición farmacéutica que incluye una cantidad efectiva terapéuticamente del compuesto de

10 fórmula (I), una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo como un ingrediente activo y un portador aceptable farmacéuticamente; por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención ejerce efectos de tratamiento y preventivos superiores sobre las enfermedades dependientes de

15 GSKbeta. Una formulación farmacéutica puede ser preparada de acuerdo con cualquiera de los procedimientos convencionales. En la preparación de la formulación, el ingrediente activo se adiciona o diluye preferentemente con un portador o recubierto con un portador, sobre u otro contenedor. Cuando

20 el portador sirve como un diluyente, este puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúa como un vehículo, excipiente o medio para el ingrediente activo. Así, las formulaciones pueden estar en la forma de una tableta, píldora, polvo, sobre, elixir, suspensión, emulsión,

solución, jarabe, aerosol, cápsula de gelatina dura o suave, solución inyectable estéril, polvo empacado estéril y similares.

Los ejemplos de portadores, excipientes y
5 diluyentes adecuados son lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, manitol, síliceto de calcio, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, agua y aceite mineral. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente rellenos, antiemulsificantes, conservadores y
10 similares. Las composiciones de la invención pueden ser formuladas a fin de proporcionar la liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de su administración a un mamífero al emplear cualquiera de los procedimientos bien conocidos en el arte.

15 La composición farmacéutica de la presente invención puede ser administrada vía varias rutas incluyendo introducción oral, transdérmica, subcutánea, intravenosa e intramuscular. Las dosis y método de administración varían de acuerdo con el peso corporal y edad de un paciente y el
20 método de administración; sin embargo, una persona experta en el arte puede seleccionar rutinariamente un método adecuado de administración. Si el compuesto es codificado por un ADN, el ADN puede ser insertado en un vector para la terapia génica y el vector administrado a un paciente para realizar

la terapia. La dosis y método de administración varía de acuerdo con el peso corporal, edad y síntomas del paciente; sin embargo, una persona experta en el arte puede seleccionarlos adecuadamente.

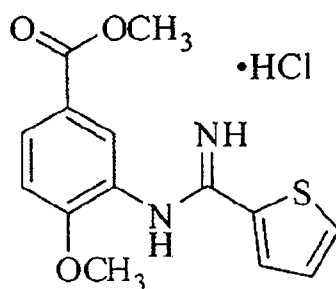
5 Por ejemplo, aunque la dosis de un compuesto de la presente invención que regula su actividad depende de los síntomas, la dosis es generalmente aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 100 mg por día, preferiblemente aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 50 mg por día y
10 más preferiblemente aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 20 mg por día, cuando se administra oralmente a un humano adulto normal (peso 60 kg). Cuando se administra el compuesto parenteralmente, en forma de una inyección a un humano adulto normal (60 kg de peso), aunque existen algunas
15 diferencias de acuerdo al paciente, órgano blanco, síntomas y método de administración, si es conveniente para inyectar intravenosamente una dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 30 mg por día, preferiblemente aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 20 mg por día y más
20 preferiblemente aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 10 mg por día. En el caso de otros animales, la cantidad de dosificación apropiada puede ser calculada rutinariamente al convertir a 60 kg de peso corporal.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos están previstos además para ilustrar la presente invención sin limitar su alcance.

Ejemplo 1

PASO 1: Síntesis de 4-metoxi-3-(tiofen-2-carboxdimidamido)benzoato de metilo



10

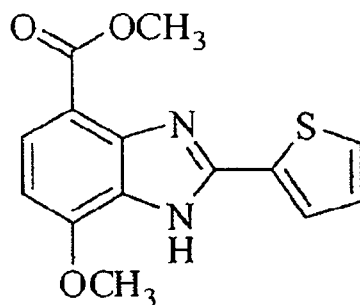
El monohidrato del ácido p-toluensulfónico (42 g, 110 mmoles) se calentó a 120 grados y una vez que el sólido se fundió completamente, se colocó bajo alto vacío por 1 h para remover el agua. El vacío se liberó, la anilina (20 g, 55 mmoles) y se adicionó el 2-tiofencarbonitrilo (24 g, 110 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a 160 grados por 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente seguido por la adición de NaHCO₃ aq. Sat., (250 mL) y el acetato de etilo (250 mL). Se separaron las fases, la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y concentraron. El residuo crudo se purificó por columna en cromatografía para obtener 16 g del intermediario amidina cruda. El intermediario crudo se disolvió en acetato de etilo

20

(350 mL) y se adicionaron HCl (2.0 M en dietil éter, 55 mL, 110 mmoles). El precipitado resultante se filtró para obtener el producto deseado (16 g, rendimiento 42%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 291 [C₁₄H₁₄N₃O₂S + H]⁺.

5 PASO 2: Síntesis de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

10

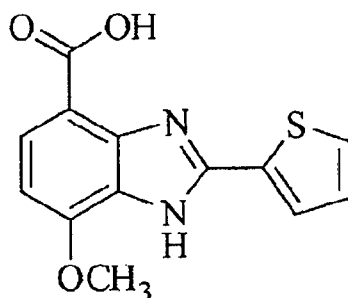


A una solución del producto del paso 1 (16g, 49 mmoles) en metanol (100 mL) se le adicionó NaOCl aq. al 5%
 15 (75 mL, 55 mmoles) y la mezcla de reacción se agito a temperatura ambiente por 2 h. Después, se adicionaron NaHCO₃ aq. sat., (150 mL) y metanol (150 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 grados por 2 días. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para
 20 eliminar el metanol. La mezcla de reacción se aciduló a pH 4 usando HCl 6N y el precipitado resultante se filtró y secó para obtener el producto deseado (8 g, rendimiento 57%) como un sólido café. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) delta 7.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.17-7.14 (m,

1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 (m, 3H), 3.98 (m, 3H);
EM-ESI m/z 289 [C₄H₁₂N₂O₃S + H]⁺.

PASO 3: Síntesis del ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

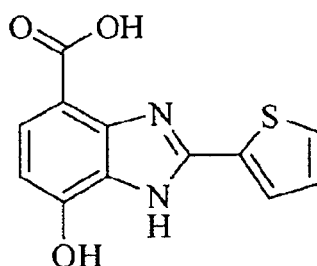
5



10

A una solución del producto del paso 2 (4.2 g, 14 mmoles) en etanol (30 mL) y agua (15 mL) se le adicionó NaOH 6N (55 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90 grados por 2 h. La mezcla de reacción se enfría y concentra hasta
15 sequedad. El residuo crudo se disuelve en agua (30 mL) y acidula a pH 4 usando HCl 6N. El precipitado resultante se filtra y seca para obtener el producto deseado (2.2 g, rendimiento 58%) como un sólido café. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) delta 8.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H),
20 7.73-7.68 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.97 (m, 3H); ESI MS m/z 275 [C₁₃H₁₀N₂O₃S + H]⁺.

PASO 4: Síntesis de ácido 7-hidroxí-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico



5

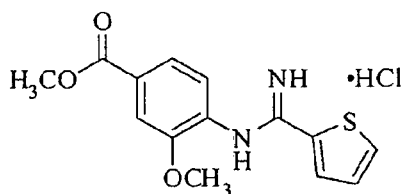
A una solución del producto del paso 3 (2.5 g, 9.1 mmoles) en dicloroetano (100 mL) se le adicionó BBr₃ (23 g, 91 mmoles) y la mezcla de reacción se calienta a 90 grados por 2 d. La mezcla de reacción se enfría y se vierte sobre

10 hielo. Los sólidos resultantes se filtraron para obtener el producto deseado (0.45 g, rendimiento 19%) como un sólido café. El filtrado se acidula a pH 4 usando HCl 6N y el precipitado resultante se filtra para obtener un segundo lote del producto deseado (Ejemplo No. 1, 1.6 g, rendimiento 88%)

15 como solido café: ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) delta 7.93-7.90 (m, 1H), 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H); EM-ESI m/z 261 [C₁₂H₈N₂O₃S + H]⁺.

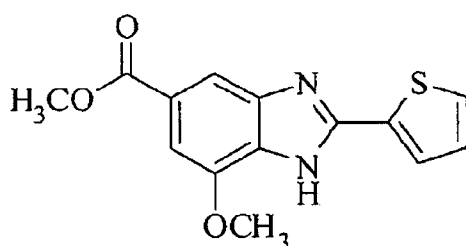
Ejemplo 2

20 PASO 1: Síntesis del clorhidrato de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1, el 4-amino-3-metoxibenzoato de metilo (5.0 g, 27 mmoles) reacciona con el 2-tiofencarbonitrilo (4.4 g, 41 mmoles) para producir el producto deseado (4.5 g, rendimiento 50%) como un sólido café: EM-ESI m/z 291 [C₁₄H₁₄N₂O₃S + H]⁺.

PASO 2: Síntesis del 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo



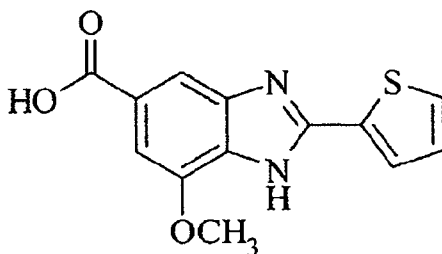
10

Seguir el procedimiento descrito para el paso 2 en el Ejemplo 1.

El clorhidrato de 3-metoxi-4-(tiofen-2-carboximidamido)benzoato de metilo (4.5 g, 13 mmoles) reaccionan con NaOCl seguido por NaHCO₃ aq. sat., para producir el producto deseado (3.1 g, rendimiento 78%) como un sólido café: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 13.50 (s, 1H), 13.27 (s, tautómero), 8.05-7.72 (m, 3H), 7.36-7.22 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.94 (s, 3H); EM-ESI m/z 289 [C₁₄H₁₂N₂O₃S + H]⁺.

20

PASO 3: Síntesis de ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico



5

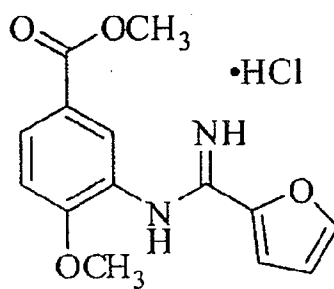
Seguir el procedimiento descrito para el paso 3 en el Ejemplo 1.

El 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (1.5 g, 5.4 mmoles) se hicieron reaccionar con hidróxido de sodio para producir el producto deseado (cuant.) como un sólido café: ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) delta 8.05 (s, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); EM-ESI m/z 275 [$\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

15

Ejemplo 3

PASO 1: Síntesis del clorhidrato de 3-(furan-2-carboximidamido)-4-metoxibenzoato de metilo



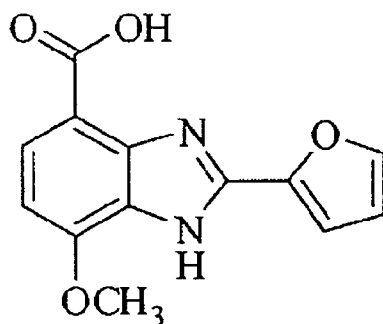
20

Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1,

El 3-amino-4-metoxibenzoato de metilo (10 g, 55.2 mmoles) reaccionan con 2-furilcarbonitrilo (8.0 g, 86 mmoles) para obtener el producto deseado (8.5 g, rendimiento 49%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 275 $[C_{14}H_{14}N_3O_4 + H]^+$.

5 PASO 2: Síntesis de ácido 2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

10

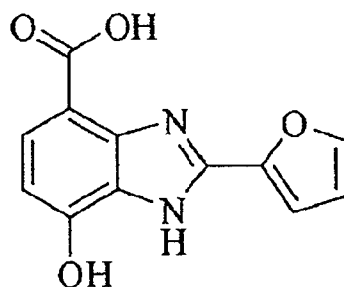


A una solución de clorhidrato de 3-(furan-2-carboximidamido)-4-metoxibenzoato de metilo (8.5 g, 27 mmoles) en metanol (60 mL) se le adiciono NaOCl aq. al 5% (60 mL, 41 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2h. Después, se adicionaron NaHCO₃ aq. sat. (70 mL) y metanol (60 mL) y la mezcla de reacción resultante se calentó a 90 grados por 16 h. Después, se adicionó NaOH 6N (50 mL, 300 mmoles) y la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y concentro para eliminar el metanol. La mezcla de reacción se acidulo a pH 5 usando HCl 6N y el precipitado resultante se filtró y secó para producir el producto deseado (4.0 g, rendimiento 57%) como un sólido

café: EM-ESI m/z 261 [$C_{13}H_{10}N_2O_4 + H$] $^+$.

PASO 3: Síntesis del ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

5



10

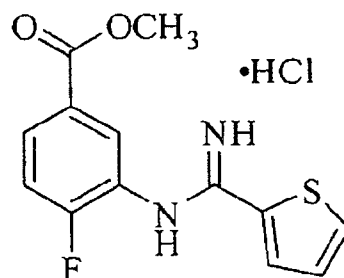
Seguir el procedimiento descrito para el paso 4 en el Ejemplo 1.

El ácido 2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (2.0 g, 7.7 mmoles) reaccionó con tribromuro de boro (15 g, 60 mmoles) para producir el producto deseado (1.2 g, rendimiento 62%) como un sólido café: EM-ESI m/z 245 [$C_{12}H_8N_2O_4 + H$] $^+$.

Ejemplo 4

PASO 1: Síntesis del clorhidrato de 4-fluoro-3-(tiofen-2-carboximidamido)benzoato de metilo

20

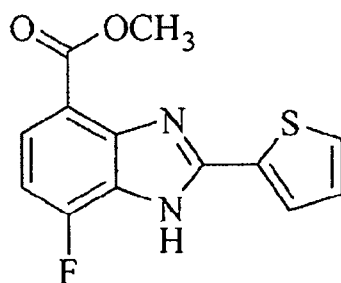


Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1,

El 3-amino-4-fluorobenzoato de metilo (5 g, 29.6 mmoles) se hacen reaccionar con 2-tiofencarbonitrilo (6.5 g, 59.2 mmoles) para producir el producto deseado (1.8 g) como un sólido café claro: EM-ESI m/z 279 $[C_{13}H_{11}FN_2O_2S + H]^+$.

PASO 2: Síntesis del 7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

10



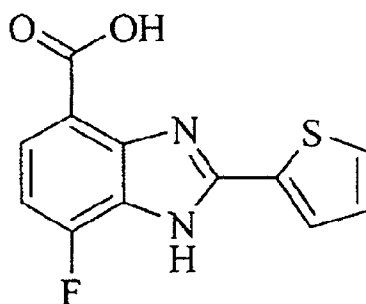
Seguir el procedimiento descrito para el paso 2 en el Ejemplo 1.

El clorhidrato de 4-fluoro-3-(tiofen-2-carboximidamido)benzoato de metilo (1.7 g, 6.0 mmoles) se hizo reaccionar con NaOCl aq. al 5% y NaHCO₃ ac. sat., para obtener el producto deseado (0.21 g, rendimiento 3%) como un sólido amarillo: EM-ESI m/z 277 $[C_{13}H_9FN_2O_2S + H]^+$.

20

PASO 3: Síntesis de ácido 7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

5



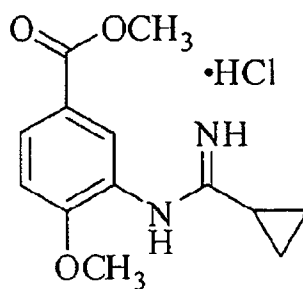
Seguir el procedimiento descrito para el paso 4 en el Ejemplo 1.

El 7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-3-carboxilato de metilo (0.2 g, 0.7 mmoles) reaccionaron con NaOH de 3N (10 mL) para obtener el producto deseado (0.1 g crudo) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 263 [$C_{12}H_7FN_2O_2S + H$] $^+$.

Ejemplo 5

PASO 1: Síntesis del clorhidrato de 3-(ciclopropancarboximidamido-4-metoxibenzoato de metilo

20

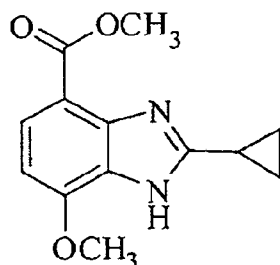


Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1.

El 3-amino-4-metoxibenzoato de metilo (10 g, 55 mmoles) se hacen reaccionar con el ciclopropancarbonitrilo (7.4 g, 110 mmoles) para obtener el producto deseado (10 g crudo) como un sólido negro: EM-ESI m/z 249 $[C_{13}H_{16}N_2O_3 + H]^+$.

5 PASO 2: Síntesis del 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

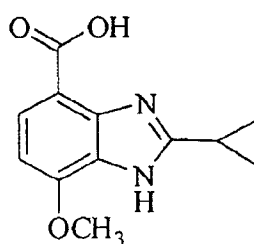
10



Seguir el procedimiento descrito para el paso 2 en el Ejemplo 1.

El clorhidrato de 3-(ciclopropancarboximidamido)-4-
15 metoxibenzoato de metilo (15 g, 50 mmoles) reacciona con NaOCl seguido por NaHCO₃ aq. sat., para dar el producto deseado (12 g crudo) como un sólido café: EM-ESI m/z 247 $[C_{13}H_{14}N_2O_3 + H]^+$.

PASO 3: Síntesis del ácido 2-ciclopropil-7-metoxi-
20 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

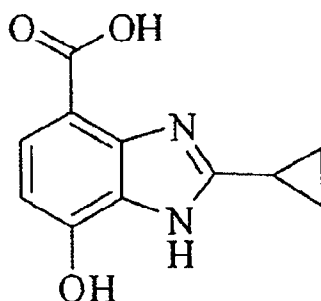


Seguir el procedimiento descrito para el paso 3 en el Ejemplo 1.

El 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (2.0 g, 8.0 mmoles) se hace reaccionar con hidróxido de sodio para producir el producto deseado (1.7 g crudo) como un sólido negro: EM- ESI m/z 233 [$C_{12}H_{12}N_2O_3 + H$]⁺.

PASO 4: Síntesis del ácido 2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

10



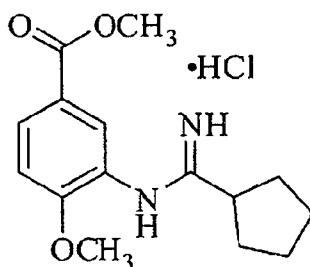
15

Seguir el procedimiento descrito para el paso 4 en el Ejemplo 1.

El ácido 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (1.5 g, 6.1 mmoles) se hacen reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto deseado (1.2 g crudo) como un sólido negro: EM- ESI m/z 219 [$C_{11}H_{10}N_2O_3 + H$]⁺.

Ejemplo 6

PASO 1: Síntesis de clorhidrato de 3-(ciclopentancarboximidamido)-4-metoxibenzoato de metilo



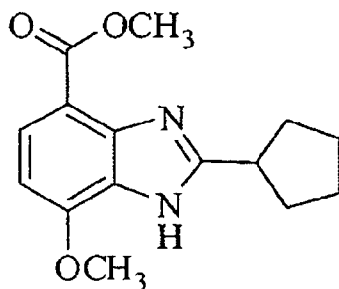
5

Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1.

El 3-amino-4-metoxibenzoato de metilo (5.0 g, 27 mmols) se hacen reaccionar con ciclopentancarbonitrilo (5.2 g, 55 mmols) para dar el producto deseado (7.7 g crudo) como un sólido café: EM-ESI m/z 277 [$C_{15}H_{20}N_2O_3 + H$] $^+$.

PASO 2: Síntesis de 2-ciclopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

15



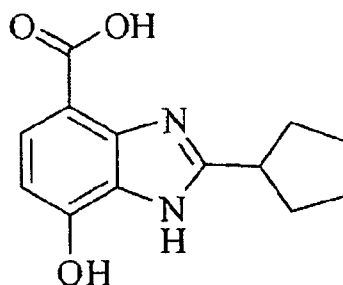
Seguir el procedimiento descrito para el paso 2 en el Ejemplo 1.

El clorhidrato de 2-(ciclopentancarboximidamido)-4-metoxibenzoato de metilo (5.6 g, 18 mmols) se hace reaccionar con NaOCl aq., seguido por NaHCO₃ aq. sat., para obtener el producto deseado (4.9 g crudo) como un sólido

negro: EM-ESI m/z 275 $[C_{15}H_{18}N_2O_3 + H]^+$.

PASO 3: Síntesis del ácido 2-ciclopentil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico

5



Seguir el procedimiento descrito para el paso 4 en el Ejemplo 1.

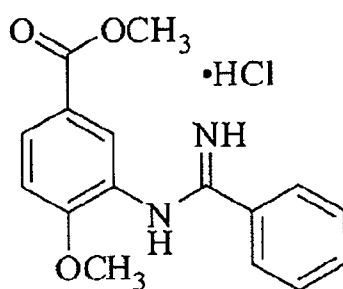
El 2-ciclopentil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (1.1 g, 4.0 mmoles) reacciona con tribromuro de boro para dar el producto deseado (0.92 g crudo) como un sólido negro: EM-ESI m/z 247 $[C_{13}H_{14}N_2O_3 + H]^+$.

15

Ejemplo 7

PASO 1: Síntesis de clorhidrato de 3-benzimidamido-4-metoxibenzoato de metilo

20

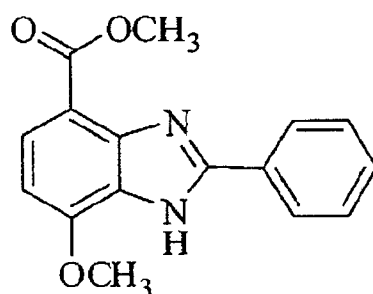


Seguir el procedimiento descrito para el paso 1 en el Ejemplo 1.

El 3-amino-4-metoxibenzoato de metilo (5.0 g, 27 mmole) se hace reaccionar con benzonitrilo (5.7 g, 55 mmole) para dar el producto deseado (7.8 g crudo) como un sólido negro: EM-ESI m/z 285 $[C_{16}H_{16}N_2O_3 + H]^+$.

5 PASO 2: Síntesis del 7-metoxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo

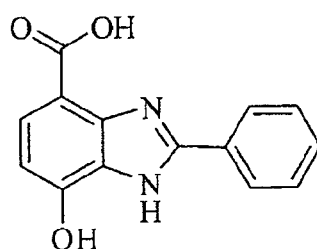
10



Seguir el procedimiento descrito para el paso 2 en el Ejemplo 1.

El clorhidrato de 3-benzimidamido-4-metoxibenzoato de metilo (2.0 g, 8.0 mmole) se hacen reaccionar con NaOCl aq., seguido por $NaHCO_3$ aq. sat., para obtener el producto deseado (1.7 g crudo) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 283 $[C_{16}H_{14}N_2O_3 + H]^+$.

20 PASO 3: Síntesis del ácido 7-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico



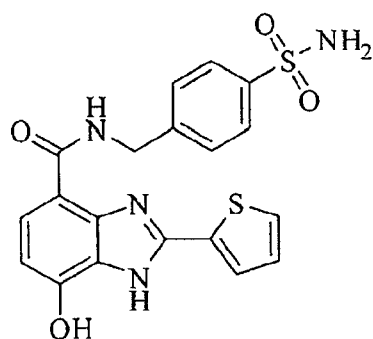
Seguir el procedimiento descrito para el paso 4 en el Ejemplo 1, el 7-metoxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato de metilo (4.0 g, 12 mmoles) se hace reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (2.1 g, crudo) como un sólido negro: EM-ESI m/z 255 [$C_{14}H_{10}N_2O_3 + H]^+$.

Procedimiento General A - Síntesis de compuestos de fórmula I-II como se describió en el Esquema (1): A una solución de ácido (1.0 equiv) en DMF /5-10 mL) se le adiciono HATU (1.2-1.5 equiv), DIPEA (3.0-5.0 equiv) y la amina (1.5-2.0 equiv) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 16 h o calentada a 50-70 grados por 16 h. la mezcla de reacción se diluyo con $NaHCO_3$ aq. sat. (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , concentro y purifico por HPLC preparativo (sílice C-18, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% de TFA). El producto deseado se obtuvo como la sal de ácido trifluoroacético, la cual se eluyo a través de una columna de intercambio iónico (usando metanol y metanol 7N en amoniaco) para obtener los productos deseados.

Ejemplo 8

7-Hidrox-N-(4-sulfamoylbencil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



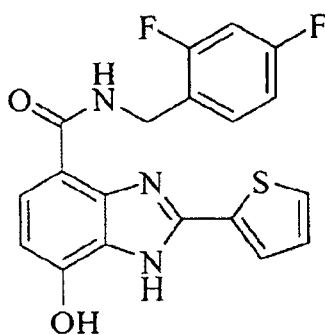
Seguir el Procedimiento General A.

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (125 mg, 0.36 mmoles) se hace
 10 reaccionar con 4-(aminometil)bencensulfonamida (0.13 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (30 mg, rendimiento 19%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) delta 7.94-7.79 (m, 4H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H); EM-ESI m/z 429
 15 $[\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$; HPLC 98.4% (AUC), $t_R = 11.94$ min.

Ejemplo 9

N-(2,4-difluorobencil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

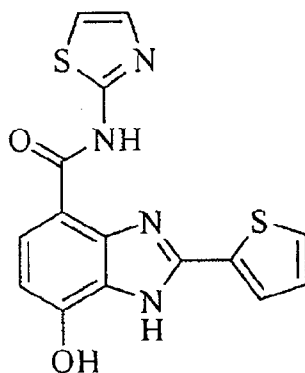


Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (125 mg, 0.36 mmoles) se hacen reaccionar con (2,4-difluorofenil)metanamina (0.10 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (33 mg, rendimiento 24%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) delta 7.85-7.78 (m, 2H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H); EM-ESI m/z 368 [$\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.2% (AUC), $t_R =$ 14.47 min.

Ejemplo 10

7-hidroxi-N-(tiazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



Seguir el Procedimiento General A,

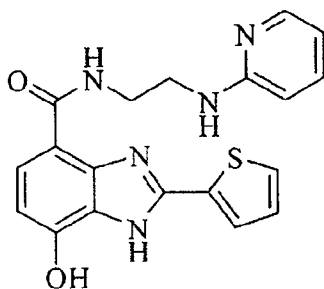
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1Hbenzo[d]imidazol-4-carboxílico (146 mg, 0.43 mmoles) se hacen reaccionar con tiazol-2-amina (0.072 g, 0.72 mmoles)

para producir el producto deseado (15 mg, rendimiento 10%)
 como un sólido café claro: : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) delta
 8.02-8.00 (m, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 5.1$
 Hz, 1H), 7.54-7.53 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 6.79 (d, $J =$
 5 8.4 Hz, 1H); EM-ESI MS m/z 343 [$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%
 (AUC), $t_R = 14.10$ min.

Ejemplo 11

7-Hidroxi-N-[2-(piridin-2-ilamino)etil]-2-(tiofen-2-il)-
 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

10



15

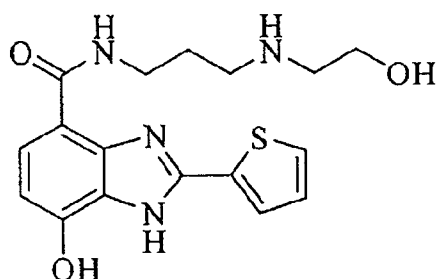
Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.24 g, 0.91 mmoles) se hace
 reaccionar con N1-(piridin-2-il)etan-1,2-diamina (0.098 g,
 20 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (114 mg,
 rendimiento 33%) como un sólido blanco: : ^1H NMR (500 MHz,
 $\text{DMSO}-d_6$) 8.00-7.96 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 2H), 7.36 (dd, $J =$
 3.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$
 Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H),

3.62 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 6.5 Hz, 2H); EM-ESI m/z 380 [C₁₉H₁₇N₅O₂S + H]⁺; HPLC >99% (AUC), t_R = 11.12 min.

Ejemplo 12

7-hidroxi-N-[3-(2-hidroxietilamino)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



Seguir el Procedimiento General A,

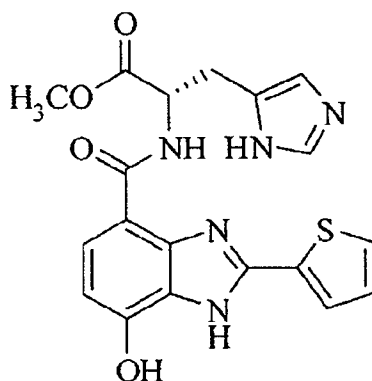
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.15 g, 0.58 mmoles) se hace reaccionar con 2-(3-aminopropilamino)etanol (0.084 g, 0.72 mmoles) para dar el producto deseado (31 mg, rendimiento 15%) como un sólido ámbar: ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) 7.86 (dd, J = 3.5, 1.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.0, 1.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.64 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.99 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H); EM-ESI m/z 361 [C₁₇H₂₀N₄O₃S + H]⁺.

Ejemplo 13

(S)-2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-

carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de metilo

5



Seguir el Procedimiento General A,

10

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con el (S)-2-amino-3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de metilo (0.12 g, 0.72 mmoles) para dar el producto deseado (66 mg, rendimiento 23%) como un sólido amarillo claro: : ^1H

15

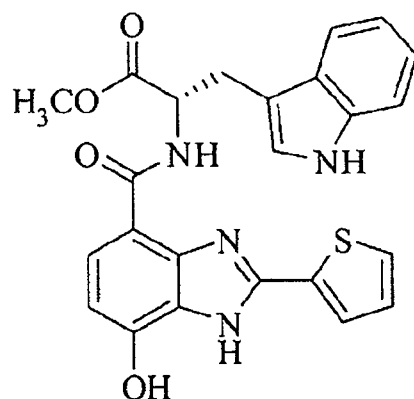
NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H) 7.58 (s, 1H) 7.19 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H) 5.01-4.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H); EM-ESI m/z 412 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.3% (AUC), $t_R = 7.94$ min.

20

Ejemplo 14

(S)-2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo

5



Seguir el Procedimiento General A,

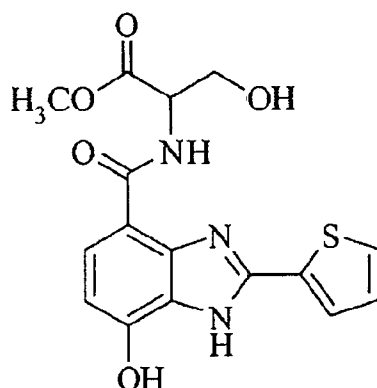
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con (S)-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metilo (0.16 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (65 mg, rendimiento 13%) como un sólido amarillo claro: : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.77-7.58 (m, 2H), 7.58-7.56 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 7.16 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.04 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H) 3.45 (d, $J = 6.25$ Hz, 2H); EM-ESI m/z 461 [$\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.7% (AUC), $t_R = 13.03$ min.

20

Ejemplo 15

3-hidroxi-2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]propanoato de metilo

5



Seguir el Procedimiento General A,

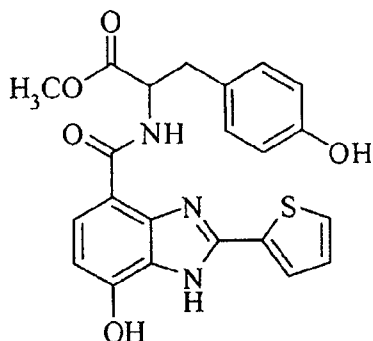
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con el 2-amino-3-hidroxipropanoato de metilo (0.084 g, 0.72 mmoles) para dar el producto deseado (20 mg, rendimiento 10%) como un sólido amarillo claro: : ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.94 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.11-4.05 (m, 1H), 4.01-3.98 (m, 1H), 3.82 (s, 3H); EM-ESI m/z 362 [$\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.0% (AUC), $t_R = 11.36$ min.

20

Ejemplo 16

2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo

5



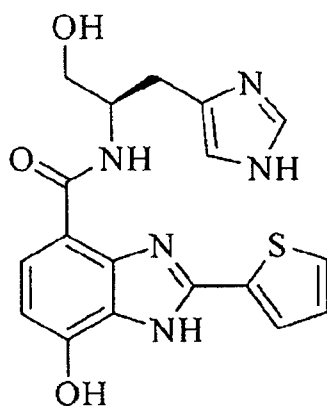
Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con 2-amino-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo (0.14 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (15 mg, rendimiento 6%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) delta 13.45 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.71-1.68 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 3.01-2.96 (m, 1H); EM-ESI m/z 362 [C₁₆H₁₅N₃O₅S + H]⁺; HPLC 95.0% (AUC), $t_R = 11.36$ min.

Ejemplo 17

(R)-7-hidroxi-N-[1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)propan-2-il]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



Seguir el Procedimiento General A,

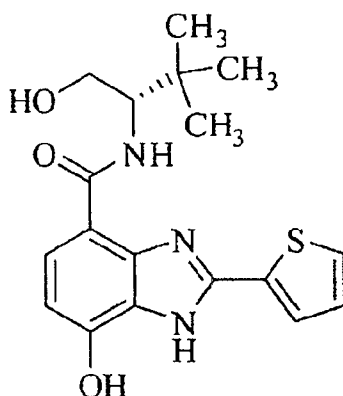
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con (R)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-il)propan-1-ol (0.10 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado (41 mg, rendimiento 18%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.16-3.09 (m, 1H), 3.04-3.00 (m, 1H); EM-ESI MS m/z 383 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

20

Ejemplo 18

(S)-7-hidroxi-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.57 mmoles) se hace reaccionar con (S)-2-amino-3,3-dimetilbutan-1-ol (0.084 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (24 mg, rendimiento 12%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.86 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.08-1.06 (m, 1H), 3.96-3.93 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 1.14 (s, 9H); EM-ESI m/z 362 $[\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 13.85$ min.

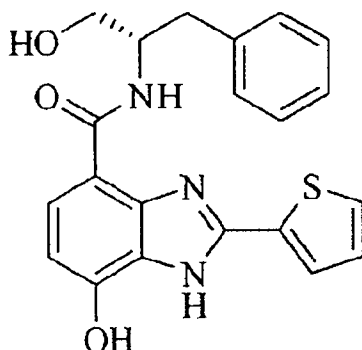
20

Ejemplo 19

(S)-7-hidroxi-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

QA

5



Seguir el Procedimiento General A,

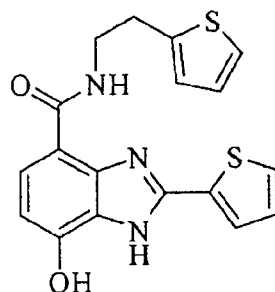
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-

10 benzo[d]imidazol-4-carboxilo (200 mg, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (0.11 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado (55 mg, rendimiento 19%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.87 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.21-7.19 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 13.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.40-0.37 (m, 1H), 3.75-3.68 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 1H) 3.01-2.97 (m, 1H); EM-ESI MS m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 13.67$ min.

20

Ejemplo 20

7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(tiofen-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



5

Seguir el Procedimiento General A,

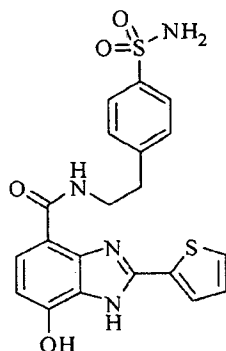
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.577 mmoles) se hace reaccionar con 2-(tiofen-2-il)etanamina (0.087 g, 0.72 mmoles) para producir el producto deseado (42 mg, rendimiento 20%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.82 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H) 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.62-7.61 (m, 1H), 7.18 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.81 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.23 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); EM-ESI m/z 370 $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2 + \text{H}]^+$; HPLC > 99% (AUC), $t_R = 12.80$ min.

Ejemplo 21

7-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

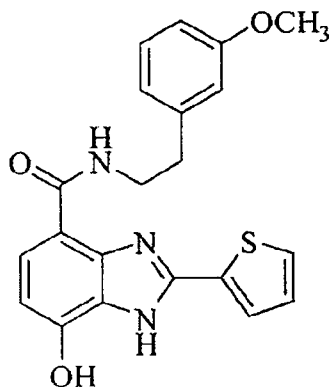


Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.577 mmoles) se hace reaccionar con 4-(2-amonoetil)bencensulfonamida (0.14 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado (18.3 mg, 7%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.83-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H) 7.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.18 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.85 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.11 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H); EM-ESI m/z 443 [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (AUC), $t_R = 12.14$ min.

Ejemplo 22

7-hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



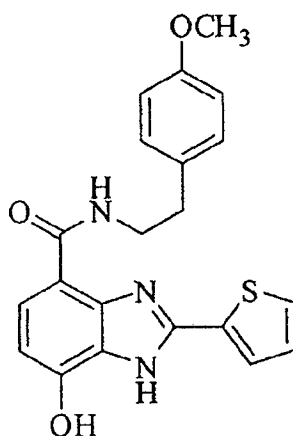
Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmoles) se hace

reaccionar con 2-(3-metoxifenil)etamina (0.11 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado (24 mg, rendimiento 11%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) delta 8.14 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.77-7.17 (m, 2H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.75-6.70 (m, 1H). 3.73-3.65 (m, 5H), 2.92-2.82 (m, 2H); EM-ESI m/z 394 [$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.7% (AUC), $t_R = 14.24$ min.

Ejemplo 23

7-hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazole-4-carboxamida



Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmoles) se hace reaccionar con 2-(4-metoxifenil)etanamina (0.11 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado (30 mg, rendimiento 9%) como un sólido amarillo claro: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 8.01 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 5.0$,

98

1H), 7.26-7.23 (m, 3H), 6.86-6.82 (m, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 3.71-3.63 (m, 5H), 2.87-2.63 (m, 2H); EM-ESI m/z 394 [C₂₁H₁₉N₃O₃S + H]⁺; HPLC 94.5% (AUC), t_R = 14.29 min.

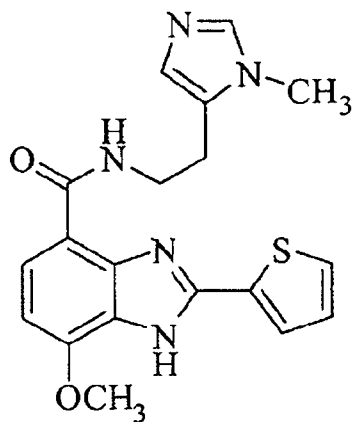
Procedimiento General B- Síntesis de amidas F como
5 se describen en el Esquema (1):

A una suspensión de ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (1.0 equiv) en tolueno (5-
15 mL) se le adicionó cloruro de tionilo (4.0 eq). Después se
agita a temperatura ambiente por 16 h, la mezcla de reacción
10 se calienta a 70 grados por 2 h. La mezcla de reacción se
enfrió y concentró, y el residuo se suspendió en THF (10-20
mL) seguido por la adición de piridina (2.0 equiv) y la amina
correspondiente (2.0 equiv) y la mezcla de reacción se
calentó a 70 grados por 16 h. La mezcla de reacción se
15 concentró y el residuo se diluyó con agua (20 mL) y se
extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas
combinadas se lavaron con NaHCO₃ aq. sat., (20 mL), concentro
y purifico por cromatografía flash (sílice, 0-15%
metanol/diclorometano) para producir las amidas F. En la
20 mayoría de los casos, estos intermediarios se aislaron como
productos crudos y se utilizaron posteriormente sin
caracterización extensiva o purificación adicional.

Ejemplo 24

7-metoxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-

2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

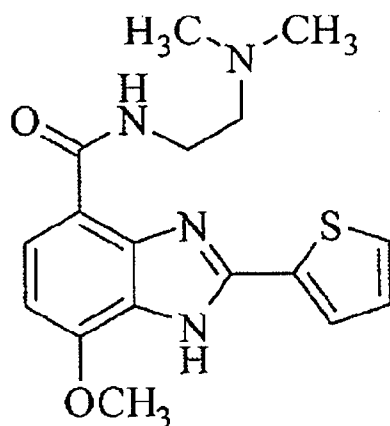


Seguir el Procedimiento General B,

10 El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (170 mg, 0.62 mmoles) se hace reaccionar con 2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etanamina (0.15 g, 1.2 mmoles) para producir el producto deseado (170 mg) como un sólido amarillo: EM-ESI MS m/z 382 [C₁₉H₁₉N₅O₂S + H]⁺.

15 Ejemplo 25

N-[2-(dimetilamino)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

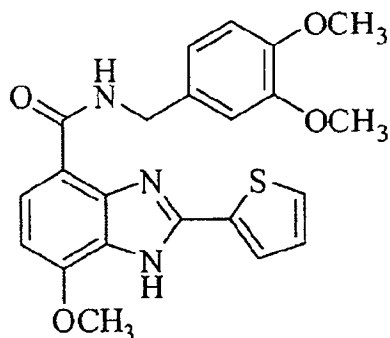


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (160 mg, 0.58 mmoles) se hace reaccionar con N¹,N¹-dimetiletan-1,2-diamina (0.10 g, 1.2 mmoles) para producir el producto deseado (136 mg) como un cristal café: EM-ESI m/z 345 [C₁₇H₂₀N₄O₂S + H]⁺.

Ejemplo 26

N-(3,4-dimetoxibencil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

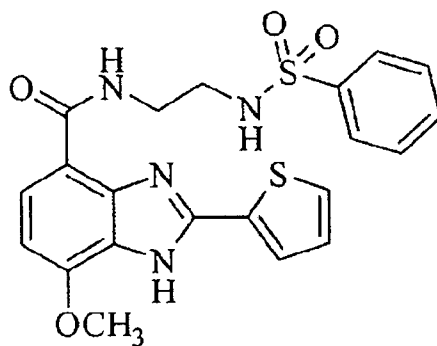


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (158 mg, 0.58 mmoles) se hace reaccionar con (3,4-dimetoxifenil)metanamina (0.20 g, 1.2 mmoles) para obtener el producto deseado (248 mg) como un sólido café: EM-ESI m/z 424 [C₂₂H₂₁N₃O₄S + H]⁺.

Ejemplo 27

7-metoxi-N-[2-(fenilsulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

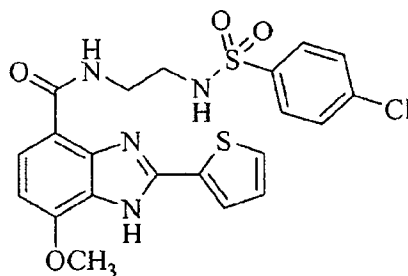


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.18 g, 0.65 mmoles) se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)bencensulfonamida (0.26 g, 1.3 mmoles) para producir el producto deseado (0.15 g, rendimiento 51%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 457 $[C_{21}H_{20}N_4O_4S_2 + H]^+$.

Ejemplo 28

N-[2-(4-clorofenilsulfonamido)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]

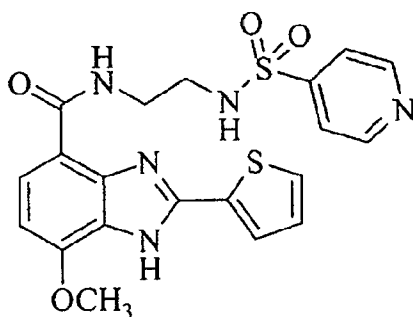
imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)-4-clorobencensulfonamida (0.34 g, 1.5 mmoles) para obtener el producto deseado (0.16 g, rendimiento 45%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 491

5 $[C_{21}H_{19}ClN_4O_4S_2 + H]^+$.

Ejemplo 29

7-metoxi-N-[2-(piridin-4-sulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

10



15

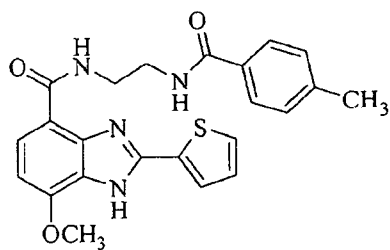
Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)piridin-4-sulfonamida (0.29 g, 1.5 mmoles) para obtener el producto deseado (0.069 g, rendimiento 21%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 458

20 $[C_{20}H_{19}N_5O_4S_2 + H]^+$.

Ejemplo 30

7-metoxi-N-[2-(4-metilbenzamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



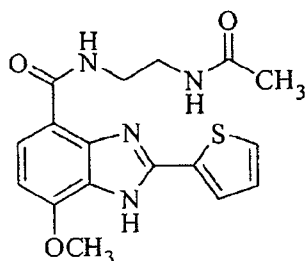
5 Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)-4-metilbenzamida (0.27 g, 1.5 mmoles) para obtener el producto deseado (0.24 g, rendimiento 10 76%) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 435 [$C_{23}H_{22}N_4O_3S + H]^+$.

Ejemplo 31

N-(2-Acetamidoetil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

15



20

Seguir el Procedimiento General B,

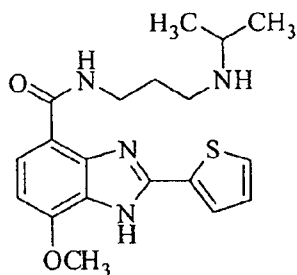
El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.10 g, 0.36 mmoles) se hace reaccionar con N-(2-aminoetil)acetamida (0.073 g, 0.72 mmoles) para obtener el producto deseado crudo como un sólido

blancuzco: EM-ESI m/z 356 $[C_{17}H_{18}N_4O_3S + H]^+$.

Ejemplo 32

N-[3-(isopropilamino)propil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



10

Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-

benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hizo
reaccionar con N¹-isopropilpropan-1,3-diamina (0.17 g, 1.5
mmoles) para producir el producto deseado como un sólido

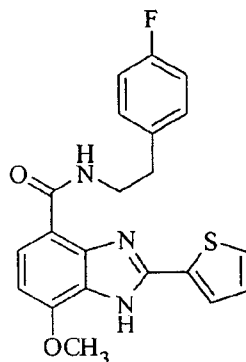
15

blancuzco: EM-ESI m/z 373 $[C_{19}H_{24}N_4O_2S + H]^+$.

Ejemplo 33

N-(4-fluorofenetil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

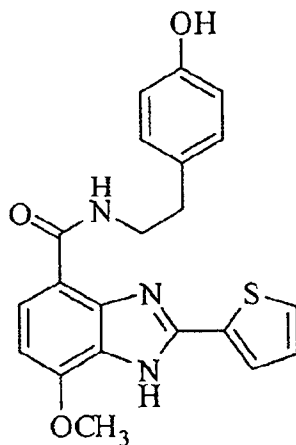


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con 2-(4-fluorofenil)etanamina (0.21 g, 1.5 mmoles) para obtener el producto deseado (0.14 g) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 396 [C₂₁H₁₈FN₃O₂S + H]⁺.

Ejemplo 34

N-(4-hidroxifenetil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.20 g, 0.73 mmoles) se hace reaccionar con 4-(2-aminoetil)fenol (0.20 g, 1.5 mmoles) para obtener el producto deseado (0.31 g) como un sólido blancuzco: EM-ESI m/z 393 [C₂₁H₁₉N₃O₃S + H]⁺.

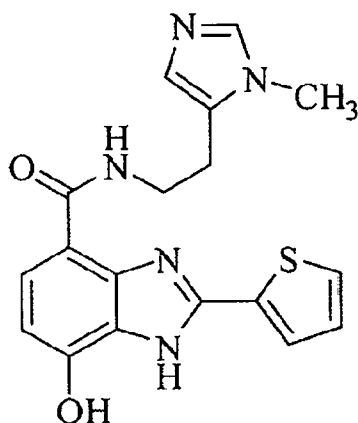
Procedimiento General C - Síntesis de compuestos de

fórmula (I-III) como se describe en el Esquema (1):

A una suspensión de amidas F (1.0 equiv) en dicloroetano (10-25 mL) se le adicionó tribromuro de boro (6.0-10 equiv) y la mezcla de reacción se calentó a 80 grados por 16 h. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo y la mezcla resultante se concentró. El residuo crudo se eluyó a través de una columna de intercambio iónico por HPLC preparativo (C-18 de sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% de TFA). El producto deseado se obtuvo como la sal de ácido trifluoroacético la cual se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (usando metanol y metanol 7N en amoniaco) para obtener los productos deseados.

Ejemplo 35

7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



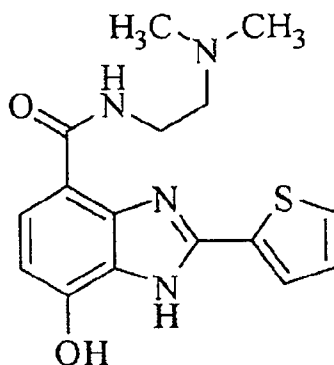
Seguir el Procedimiento General C,

107

La 7-metoxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (170 mg) se hace reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto deseado (36 mg, rendimiento 16%) como un sólido blanco: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) delta 13.40 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.68-3.66 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.9 Hz, 1H); EM-ESI m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (AUC), t_R = 10.67 min.

Ejemplo 36

N-[2-(dimetilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



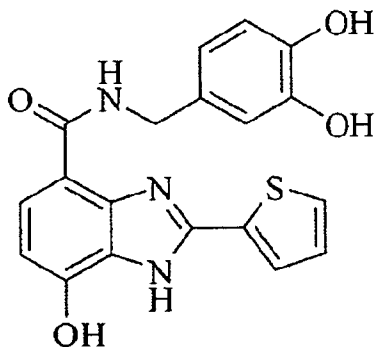
Seguir el Procedimiento General C,

La N-[2-(dimetilamino)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (136 mg) se hace reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto

deseado (69 mg, rendimiento 35%) como un sólido amarillo claro: : ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) delta 7.88-7.87 (m, 1H), 7.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.43 (s, 6H); EM-ESI m/z 331 [$\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (AUC), $t_R = 8.68$ min.

Ejemplo 37

N-(3,4-dihidroxibencil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



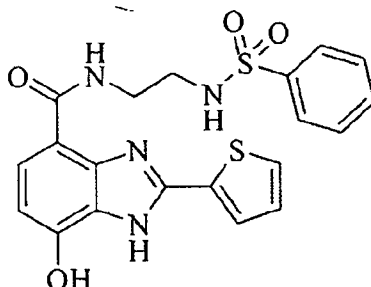
Seguir el Procedimiento General C,

La N-(3,4-dimetoxibencil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (248 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto deseado (18 mg, rendimiento 8%) como un sólido café: ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) delta 7.98-7.97 (m, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 3H), 4.55 (s, 2H); EM-ESI m/z 382 [$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.0% (AUC), $t_R = 11.73$ min.

Ejemplo 38

7-hidroxi-N-[2-(fenilsulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



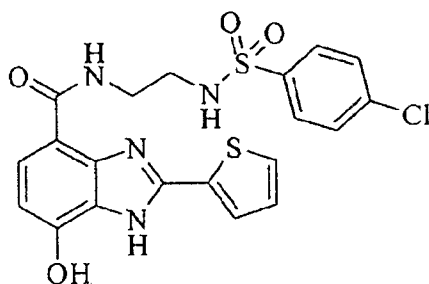
10

Seguir el Procedimiento General C,

La 7-metoxi-N-[2-(fenilsulfonamido)etil]-2-(tiofen-
2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (150 mg) se hizo
reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto
deseado (36 bmg, rendimiento 37%) como un sólido blancuzco:
15 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.91 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.82
(d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J =$
4.9 Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 2H),
7.21 (dd, $J = 5.0, 3.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H),
3.60 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.19 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); EM-ESI
20 m/z 443 [$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (AUC), $t_R = 12.63$ min.

Ejemplo 39

N-[2-(4-clorofenilsulfonamido)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-
2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



5

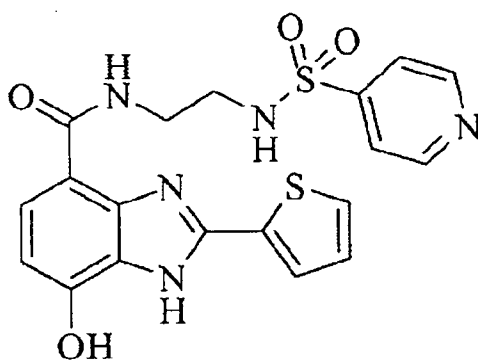
Seguir el Procedimiento General C,

La N-[2-(4-clorofenilsulfonamido)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (160 mg) se hace reaccionar con tribromuro de boro para obtener el
 10 producto deseado (17 mg, rendimiento 18%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 7.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H); EM-ESI m/z 477
 15 $[\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}]^+$; HPLC >99% (AUC), $t_R = 13.39$ min.

Ejemplo 40

7-hidroxi-N-[2-(piridin-4-sulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

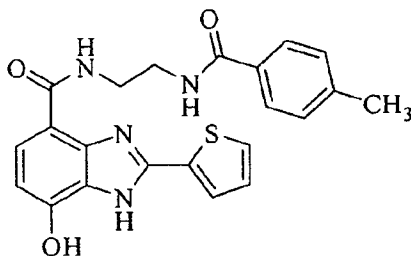


Seguir Procedimiento General C,

La 7-metoxi-N-[2-(piridin-4-sulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (69 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto deseado (14 mg, rendimiento 21%) como un sólido blancuzco: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 8.93 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.29 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.27-3.25 (m, 2H); EM-ESI m/z 444 [$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.5% (AUC), $t_R = 11.28$ min.

Ejemplo 41

7-hidroxi-N-[2-(4-metilbenzamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



20

Seguir el Procedimiento General C,

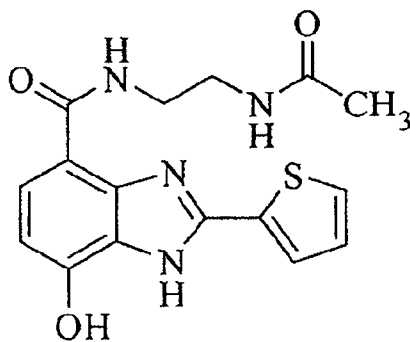
La 7-metoxi-N-[2-(4-metilbenzamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.24 g) se hace reaccionar con tribromuro de boro para obtener el producto

deseado (165 mg, rendimiento 71%) como un sólido blancuzco:
 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) delta 8.26 (dd, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H),
 8.10 (dd, $J = 5.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),
 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 4.9, 3.9$ Hz, 1H),
 5 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.68 (s,
 4H), 2.35 (s, 3H); EM-ESI m/z 421 [$\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC
 95.8% (AUC), $t_R = 12.69$ min.

Ejemplo 42

N-(2-acetamidoetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
 10 benzo[d]imidazol-4-carboxamida

15



Seguir el Procedimiento General C,

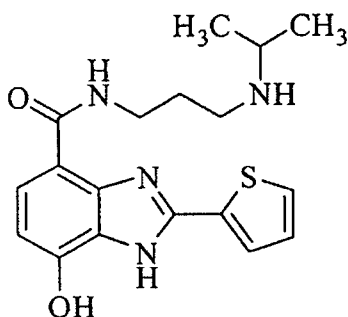
La N-(2-acetamidoetil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
 benzo[d]imidazol-4-carboxamida (73 mg) se hace reaccionar con
 20 tribromuro de boro para obtener el producto deseado (28 mg,
 rendimiento 25%) como un sólido café claro: ^1H NMR (500 MHz,
 CD_3OD) 7.88 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H),
 7.63 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H), 6.70 (d,
 $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.67 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.47 (t, $J = 6.0$

Hz, 2H), 1.96 (s, 3H); EM-ESI m/z 345 [C₁₆H₁₆N₄O₃S + H]⁺.

Ejemplo 43

N-[3-(Isopropilamino)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



10

Seguir el Procedimiento General C,

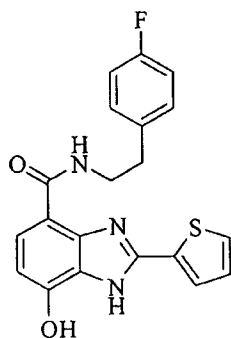
El N-[3-(Isopropilamino)propil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (170 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el
15 producto deseado (32 mg, rendimiento: 12%) como un sólido café claro: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 9.50 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.0, 4.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.81-2.78 (m, 1H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.75-1.72 (m, 6H); IES EM m/z 359 [C₁₇H₁₈N₄O₃S + H]⁺; HPLC 98.2% (ABC), t_R = 8.30 min.

20

Ejemplo 44

N-(4-Fluorofenetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



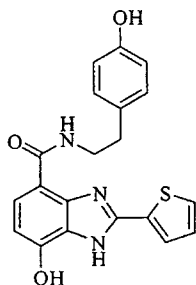
Seguir el Procedimiento General C,

El N-(4 -Fluorofenetil)-7 -metoxi -2 -(tiofen -2 -
 11) -1H -benzo [d]imidazol -4 -carboxamida (140 mg) se hizo
 10 reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto
 deseado (17 mg, rendimiento: 13%) como un sólido café claro:
¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆) 7.67 (bs, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H),
 7.10-7.07 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.63-3.60 (m,
 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H); IES EM m/z 382 [C₂₀H₁₆FN₃O₂S +
 15 H]⁺; HPLC 92.4% (ABC), t_R = 14.48 min.

Ejemplo 45

7-Hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-
 benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20



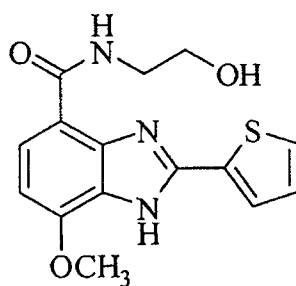
Seguir el Procedimiento General C

El N-(4-Hidroxifenetil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (310 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (19 mg, rendimiento: 7%) como un sólido café: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 7.79-7.74 (m, 2H), 7.61-7.60 (m, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 6.71-6.65 (m, 3H), 3.74-3.71 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H); IES EM m/z 380 [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 12.54$ min.

Ejemplo 46

10 N-(2-Hidroxietil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

15

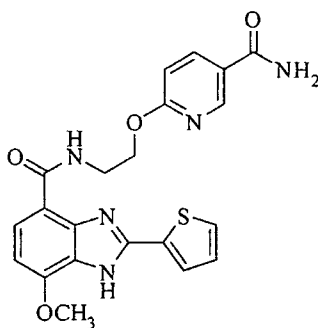


Una suspensión de metil 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (970 mg, 3.36 mmol) en etanolamina (5 mL) se calentó a 100 grados por 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y diluyó con agua (50 mL). El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para producir el producto deseado (850 mg, rendimiento: 80%) como un sólido café: IES EM m/z 318 [$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 47

N-[2-(5-Carbamoilpiridin-2-iloxi)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



10

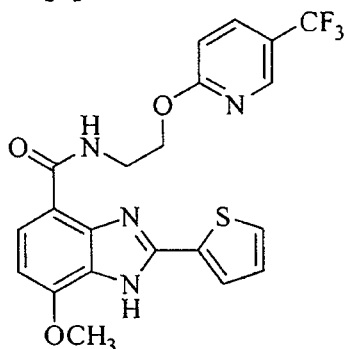
A una solución de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (100 mg, 0.31 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó NaH (60 mg, 1.5 mmol, en dispersión al 60%) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de 6-cloro-nicotinamida (74 mg, 0.47 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 85 grados durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se mató con agua (20 mL) y el f se ajustó a 7. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para producir el producto deseado (crudo: 105 mg) como un sólido café: IES EM m/z 438 [C₂₁H₁₉N₅O₄S + H]⁺.

20

Ejemplo 48

7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-N-(2-(5-(trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5

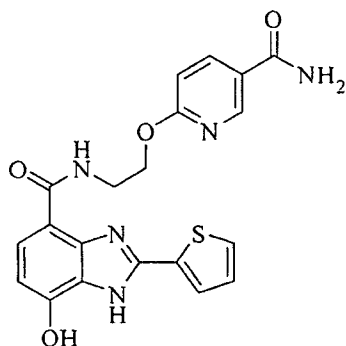


A una solución de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxilato (125 mg, 0.39 mmol) en DMF (5 mL) se adicionó NaH (75 mg, 1.95 mmol, en dispersión al 60%) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después de la adición de 2-cloro-5-trifluorometil-piridina (143 mg, 0.78 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 85 grados durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió y se mató con agua (20 mL) y el f se ajustó a 7. El precipitado resultante se filtró y lavó con agua para producir el producto deseado (crudo: 180 mg) como un sólido café: IES EM m/z 463 [C₂₁H₁₇F₃N₄O₃S + H]⁺.

Ejemplo 49

20 N-[2-(5-Carbamoilpiridin-2-iloxi)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)- 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



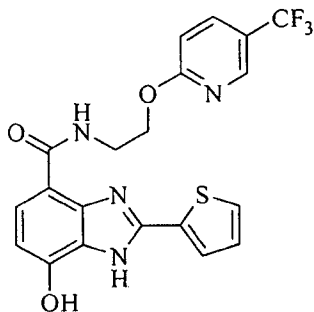
Seguir el Procedimiento General C

El N-(2-(5-carbamoylpiridin-2-iloxi)etil)-7-metoxi-
2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.24 mmol)
10 se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el
producto deseado (28 mg, rendimiento: 28%) como un sólido
amarillo claro: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 8.69-8.68 (m,
1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 7.74-7.69 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 5.1$
Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.48
15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.93 (t, $J =$
5.1 Hz, 2H); IES EM m/z 424 [$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.9%
(ABC), $t_R = 11.01$ min.

Ejemplo 50

7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(5-
20 (trifluorometil)piridin-2-iloxi)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-
carboxamida

5



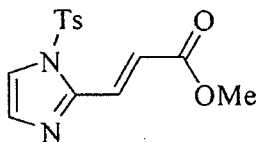
Seguir el Procedimiento General C,

El 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-N-(2-(5-(trifluorometil)
piridin-2-iloxi)etil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.39
10 mmol) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir
el producto deseado (33 mg, rendimiento: 19% en 2 pasos) como
un sólido blanco: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 8.42 (s, 1H),
7.96-7.87 (m, 2H), 7.80-7.72 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.01
(d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.67 (t, $J =$
15 5.1 Hz, 2H), 3.92 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H); IES EM m/z 449
[$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 14.71$ min.

Ejemplo 51

3-(1-tosil-1H-imidazol-2-il)acrilato de metilo

20



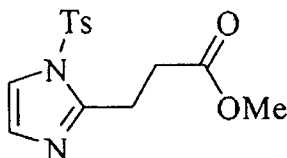
A una suspensión de 1-tosil-1H-imidazol-2-
carbaldehído (1.54 g, 6.2 mmol) en THF (75 mL) se adicionó
acetato de metil(trifenilfosforanilideno) (2.46 g, 7.4 mmol)

y la mezcla de reacción se calentó a 75 grados durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió, diluyó con NaHCO₃ aq. sat., extrajo con acetato de etilo (100 mL), secó sobre Na₂SO₄, y purificó por cromatografía en columna (sílice, 0-50% acetato de etilo/heptano) para producir el producto deseado (1.43 g, rendimiento: 76 %) como un aceite claro: IES EM m/z 307 [C₁₄H₁₄N₂O₄S + H]⁺.

Ejemplo 52

3-(1-tosil-1H-imidazol-2-il)propanoato de metilo

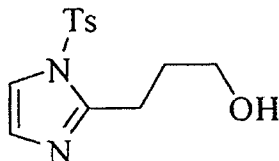
10



A una solución de metil 3-(1-tosil-1H-imidazol-2-il)acrilato (1.43 g, 4.67 mmol) en MeOH (50 mL) se adicionó 10% en peso de catalizador de Pd/C (200 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomáceas, lavadas con MeOH, y concentradas para producir el producto deseado (1.35 g, rendimiento: 94%) como un sólido ceroso: IES EM m/z 309 [C₁₄H₁₆N₂O₄S + H]⁺.

Ejemplo 53

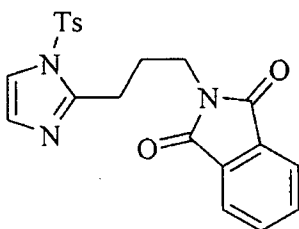
Síntesis de 3-(1-Tosil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ol



5 A una solución de metil 3-(1-tosil-1H-imidazol-2-il)propanoato (1.35 g, 4.39 mmol) en THF (50 mL) a 0 grados se adicionó DIBAL (11.8 mL, 11.8 mmol, 1.0 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h. La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente en 2 h, se concentró, y purificó
10 por cromatografía en columna (sílice gel, 0-75% acetato de etilo/heptano) para producir el producto deseado (492 mg, rendimiento: 40%) como un sólido blanco: IES EM m/z 281 [C₁₃H₁₆N₂O₃S + H]⁺.

Ejemplo 54

15 2-[3-(1-Tosil-1H-imidazol-2-il)propil]isoindolina-1,3-diona



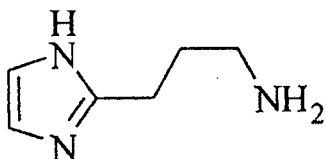
20

Una solución de 3-(1-Tosil-1H-imidazol-2-il)propan-1-ol (492 mg, 1.75 mmol), trifenilfosfina (636 mg, 2.63 mmol), y ftalimida (386 mg, 2.63 mmol) en THF (20 mL) se enfrió a 0 grados y se adicionó diisopropil azodicarboxilato

(532 mg, 2.63 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (75 mL), se lavó con agua (30 mL) y salmuera (30 mL), se secó sobre Na₂SO₄, y purificó por
 5 cromatografía en columna (sílice gel, 0-75% acetato de etilo/heptano) para producir el producto deseado (698 mg, rendimiento: 97%) como una espuma blanca: IES EM m/z 410 [C₂₁H₁₉N₃O₄S + H]⁺.

Ejemplo 55

10 3-(1H-imidazol-2-il)propan-1-amina



15

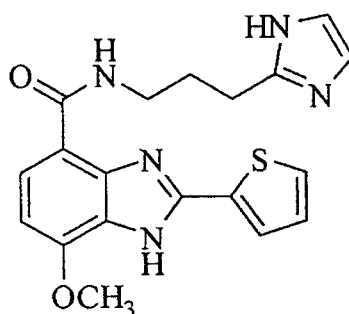
A una suspensión de 2-[3-(1-tosil-1H-imidazol-2-il)propil]isoindolin-1,3-diona (698 mg, 1.70 mmol) en EtOH (25 mL) se adicionó hidrato de hidrazina (1.9 mL, 34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La
 20 mezcla de reacción se enfrió y los sólidos resultantes se filtraron y lavaron con EtOH. El filtrado se concentró y el producto crudo se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y 7 N metanol en amoniaco) para proporcionar el producto deseado (crudo: 330

mg) como un aceite claro: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 6.90 (s, 2H), 2.82-2.65 (m, 4H), 1.86 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H).

Ejemplo 56

N-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-
5 1H-benzo [d] imidazol-4-carboxamida.

10

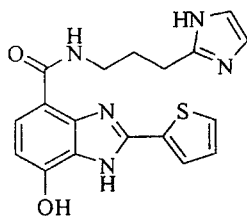


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.15 g, 0.56 mmol) se hizo
15 reaccionar con 3-(1H-imidazol-2-il)propan-1-amina (0.14 g, 1.2 mmol) para producir el producto deseado (crudo: 56 mg) como un sólido color canela: IES EM m/z 382 $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 57

N-3-(1H-imidazol-2-il)propil)-]7-hidroxi-2-(tiofen-2-
20 il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



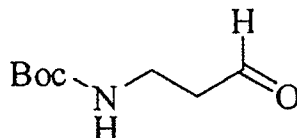
Seguir el Procedimiento General C,

El N-[3-(1H-imidazol-2-il)propil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1 H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.15 mmol) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (20 mg, rendimiento: 37%) como un sólido café claro: ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) delta 13.45 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.77-7.68 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 2H), 1.97 (p, $J = 7.2$ Hz, 2H); IES EM m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 9.21$ min.

Ejemplo 58

ter-butil 3-oxopropilcarbamato

15



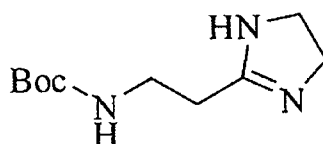
A una solución de ter-butil 3-hidroxipropilcarbamato (0.50 g, 2.8 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se adicionó periodinano de Dess-Martin (1.3 g, 3.1 mmol) y piridina (450 mg, 5.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se mató por la adición de NaHCO_3 aq. sat. (20 mL) y $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ sólido (1.0 g). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

con dietil éter (25 mL). Las capas orgánicas combinadas se
 secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron, y purificaron por
 cromatografía en columna (sílice gel, 0-75% acetato de
 etilo/heptano) para producir el producto deseado (360 mg,
 5 rendimiento: 73%) como un aceite: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3)
 delta 9.83 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.44 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H),
 2.73 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 1.451 (s, 9H).

Ejemplo 59

ter-Butil 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato

10

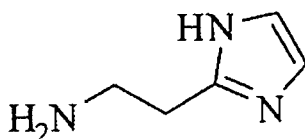


A una solución de ter-Butil 3-oxopropilcarbamato
 (360 mg, 2.09 mmol) en t-BuOH (20 mL) se adicionó
 15 etilendiamina (138 mg, 2.3 mmol) y la mezcla de reacción se
 agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se adicionaron
 carbonato de potasio (867 mg, 6.27 mmol) y yodo (690 mg, 2.72
 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 70 grados durante
 2 h. La mezcla de reacción se mató con la adición de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$
 20 aq. sat. (20 mL) y el pH se ajustó a 12 con NaOH 1M. La mezcla
 de reacción se extrajo con 3:1 CHCl_3 /IPA (50 mL) y se
 concentró para producir el producto deseado (370 mg,
 rendimiento: 83%) como un aceite naranja: IES EM m/z 214
 $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$.

Ejemplo 60

2-(1H-imidazol-2-il)etanamina

5

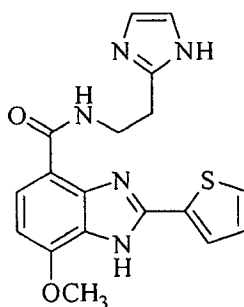


A una solución de ter-butil 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)etilcarbamato (370 mg, 1.73 mmol) en DMSO (5 mL) se adicionó carbonato de potasio (528 mg, 3.82 mmol) y diacetato de yodobenceno (1.23 g, 3.82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se calentó a 50 grados durante 3 h, se enfrió, se diluyó con agua (25 mL) y se extrajo con 3:1 CHCl₃/i-propanol (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el producto crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (10 mL) seguido de la adición de ácido trifluoroacético (2 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo crudo se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metano 7N en amoniaco) para producir el producto deseado (140 mg) como un sólido café: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 6.95 (s, 2H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.87-2.76 (m, 2H).

Ejemplo 61

N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo [d] imidazol-4-carboxamida

5

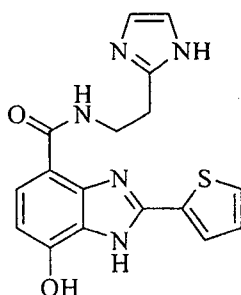


A una suspensión de ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-
10 1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.34 g, 1.3 mmol) en
tolueno (15 mL) se adicionó cloruro de tionilo (0.61 g, 5.2
mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h,
la mezcla de reacción se calentó a 70 grados durante 2 h. La
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se
15 concentró. El residuo se suspendió en THF (20 mL) seguido por
la adición de piridina (98 mg, 2.6 mmol) y 2-(1H-imidazol-2-
il)etanamina (140 mg) y la mezcla de reacción se calentó a 70
grados durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el
residuo se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con acetato
20 de etilo (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron
con NaHCO₃ aq. sat. (20 mL), se concentraron, y purificaron
por cromatografía flash (sílice, 0-15% metanol/diclorometano)
para producir el producto deseado: IES EM m/z 368 [C₁₈H₁₇N₅O₂S
+ H]⁺.

Ejemplo 62

N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



Seguir el Procedimiento General C,

10

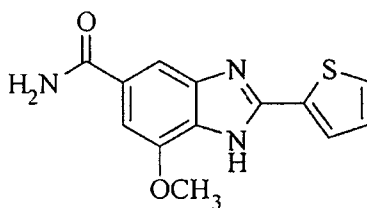
El N-(2-(1H-imidazol-2-il)etil)-7-metoxi-2-(tiofen-
2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida del Ejemplo 59 se
hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el
producto deseado (5 mg, rendimiento: 3%) como un sólido café
claro: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 7.85-7.84 (m, 1H), 7.74
(d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.21-7.18 (m,
1H), 7.06 (s, 2H), 6.69 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 6.6$
Hz, 2H), 3.15 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H); IES EM m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$
+ H] $^+$; HPLC 97.7% (ABC), $t_R = 9.56$ min.

15

Ejemplo 63

20

7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-
carboxamida

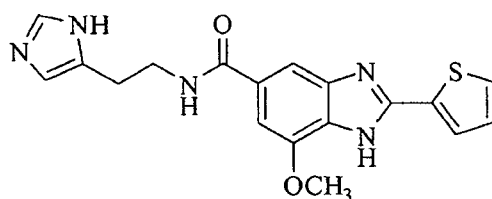


Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (150 mg, 0.55 mmol) se hizo
 5 reaccionar con un exceso de NH_4OH para producir el producto
 deseado (42 mg) como un sólido café: IES EM m/z 274
 $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 64

N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-
 10 il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida

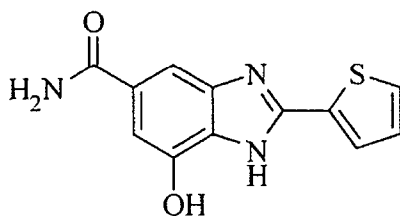


15 Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (150 mg, 0.55 mmol) se hizo
 reaccionar con histamina (0.14 g, 1.1 mmol) para producir el
 producto deseado (92 mg) como un sólido café: IES EM m/z 368
 20 $[\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 65

7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-
 carboxamida

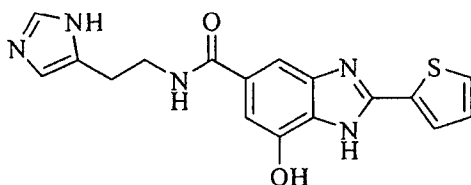


5 Seguir el Procedimiento General C,

El 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida (40 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (13 mg, rendimiento: 32%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.83-7.82 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.18 (s, 1H); IES EM m/z 260 [$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 9.32$ min.

Ejemplo 66

N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H- benzo [d]imidazol-5-carboxamida



20 Seguir Procedimiento General C,

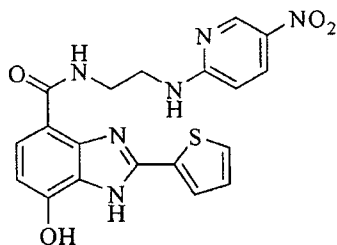
El N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxamida se hizo reaccionar con tribromuro de boro para proporcionar el producto deseado (12 mg, rendimiento: 14%) como un sólido amarillo claro: ^1H

RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 3.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 7.0 Hz, 2H); IES EM m/z 354 [C₁₇H₁₅N₅O₂S + H]⁺; HPLC 98.9% (ABC), t_R = 5 7.57 min.

Ejemplo 67

7-Hidroxi-N-[2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

10

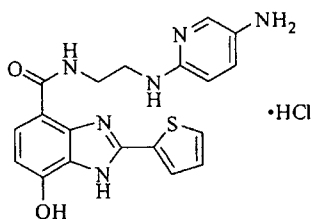


A una suspensión de ácido 7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.65 g, 2.5 mmol) en 15 diclorometano (25 mL) se adicionó N¹-(5-nitropiridin-2-il)etano-1,2-diamina (0.50 g, 2.75 mmol), EDC (0.58 g, 3.0 mmol), HOBt (0.40 g, 3.0 mmol), y DIPEA (0.97 g, 7.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. El análisis por CL-EM indicó que la reacción no se 20 completó, por lo tanto, se eliminó el diclorometano a presión reducida, el residuo se disolvió en DMF (5 mL), y la mezcla de reacción se calentó a 50 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró bajo presión reducida, y trituro con agua (20 mL) para producir el producto deseado

(0.45 g, rendimiento: 42%) como un sólido amarillo-café: IES EM m/z 425 $[C_{19}H_{16}N_6O_4S + H]^+$. Este intermediario se utilizó sin continuar su purificación caracterización.

Ejemplo 68

5 Clorhidrato de N-[2-(5-Aminopiridin-2-ilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



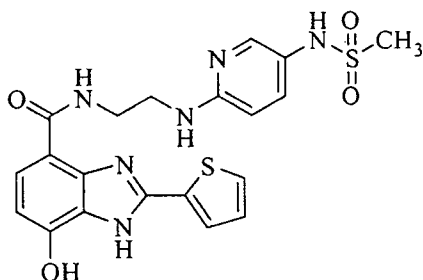
10

A una solución de 7-hidroxi-N-(2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.22 g, 0.52 mmol) en etanol (5 mL) y HCl 6N (5mL) se adicionó hierro en polvo (0.12 g, 2.1 mmol) y la
15 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura y se concentró para producir el producto deseado con el cual se prosiguió inmediatamente sin continuar su purificación y
caracterización: IES EM m/z 395 $[C_{19}H_{18}N_6O_2S + H]^+$.

20

Ejemplo 69

7-Hidroxi-N-(2-[5-(metilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

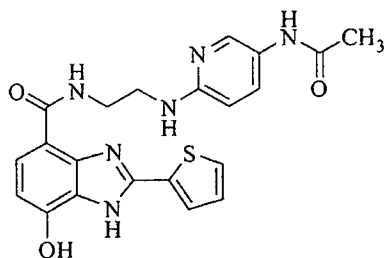


5

A una solución del crudo de clorhidrato de N-(2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.29 g, 0.68 mmol) en DMF (5mL) se adicionó DIPEA (0.44 g, 3.4 mmol) y cloruro de metansulfonilo (0.085 g, 0.75 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash (sílice, 0-20% metanol/diclorometano) para producir el producto deseado (59 mg, rendimiento: 18%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.87 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5, 2.5$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.78 (bs, 2H), 3.64 (bs, 2H), 2.83 (s, 3H); IES EM m/z 473 [$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 10.42$ min.

Ejemplo 70

N-[2-(5-Acetamidopiridin-2-ilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



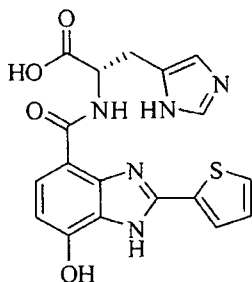
5 A una solución de clorhidrato de N-(2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.22 g, 0.52 mmol) en DMF (5mL) se adicionó DIPEA (0.34 g, 2.6 mmol) y cloruro de acetilo (0.045 g, 0.57 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a

10 temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó por cromatografía flash (sílice, 0-20% metanol/diclorometano) para producir el producto deseado (55 mg, rendimiento: 24%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 8.42 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.82-3.81 (m, 2H), 3.71-3.68 (m, 2H) 2.12 (s, 3H); IES EM m/z 437 [$\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.0% (ABC), $t_R = 9.97$ min.

20

Ejemplo 71

Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoico



5

Una solución de propanoato de (S)-metil-2-(7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)-3-(1H-imidazol-5-il) (30 mg, 0.062 mmol) en NaOH 3M (10 ml) se calentó a 80 grados durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con HCl 3M. El precipitado resultante se filtró y el sólido crudo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% TFA). El producto deseado se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético la cual se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metano 7N en amoniac) para producir el producto deseado (9.1 mg, rendimiento: 31%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 8.22 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H); IES EM m/z 398 [$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.8% (ABC), $t_R = 7.07$ min.

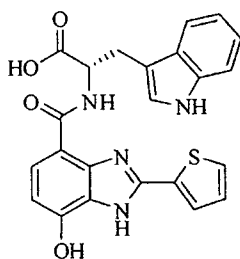
20

Ejemplo 72

Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-

carboxamido]-3-(1H-indol-3-il)propanoico

5

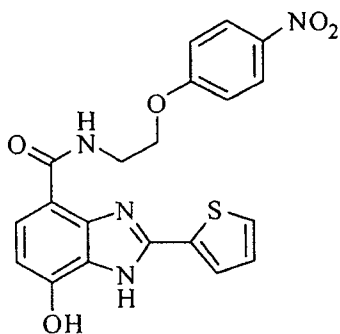


Una solución de propanoato de (S)-metil-2-(7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido)-3-(1H-indol-3-il) (40 mg, 0.060 mmol) en NaOH 3M (10 ml) se calentó a 80
 10 grados durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se acidificó a pH 5 con HCl 3M. El precipitado resultante se filtró y el sólido crudo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% TFA). El producto deseado se
 15 obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético la cual se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metano 7N en amoniaco) para producir el producto deseado (25 mg, rendimiento: 64%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.76 (bs, 1H), 7.63 (bs, 2H), 7.49 (bs, 1H), 7.29 (bs, 1H), 7.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.10 (bs, 1H), 6.99 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 6.56 (bs, 1H), 3.51 (bs, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H); IES EM m/z 447 [$\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.8% (ABC), $t_R = 7.07$ min.

Ejemplo 73

7-Hidroxi-N-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5

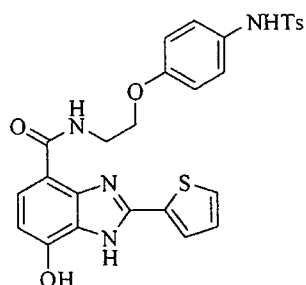


Seguir el Procedimiento General A,

10 El ácido 7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.25 g, 0.95 mmol) se hizo reaccionar con 2-(4-nitrofenoxi)etanamina (0.34 g, 1.9 mmol) para obtener el producto deseado (230 mg, 57%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) delta 13.44 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.23-8.20 (m, 2H), 8.03-8.02 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2 H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 11.0 Hz, 2H); IES EM m/z 425 [$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.2% (ABC), t_R = 13.25 min.

Ejemplo 74

20 7-Hidroxi-N-{2-[4-(4-metilfenilsulfonamido)fenoxi]etil}-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



5

A una solución de 7-hidroxi-N-(2-(4-nitrofenoxi)etil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.20 g, 0.48 mmol) en EtOH (20 mL) se adicionó filings de hierro (160 mg, 2.8 mmol) y HCl 6N (15 mL, 90 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El crudo de anilina resultante se disolvió en DMF (5mL) seguido por la adición de cloruro de p-toluensulfonilo (0.13 g, 0.72 mmol) y DIPEA (0.16 g, 1.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y se mató con NaCl aq. sat. (50 mL), y se extrajo con acetate de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl aq. sat. (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y se purificaron por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% TFA) para proporcionar el producto deseado (15 mg, rendimiento: 6%) como un sólido amarillo: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 7.81-7.76 (m, 2H), 7.54-7.51 (m, 3H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.92 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H),

20

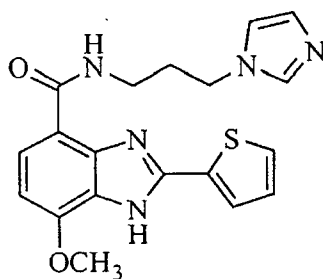
4.18 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H); IES EM m/z 549 [C₂₇H₂₄N₄O₅S₂ + H]⁺; HPLC > 99% (ABC), t_R = 14.76 min.

En donde, NHT significa p-toluensulfonamido.

5 Ejemplo 75

N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

10



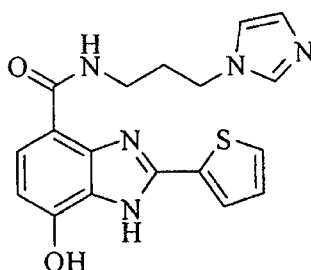
Seguir el Procedimiento General B,

El Ácido 7-Metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.55 mmol) se hizo reaccionar con 3-(1H-imidazol-1-il)propan-1-amina (0.14 g, 1.1 mmol) para proporcionar el producto deseado (117 mg) como un aceite amarillo claro: IES EM m/z 382 [C₁₉H₁₉N₅O₂S + H]⁺.

20

Ejemplo 76

N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida}

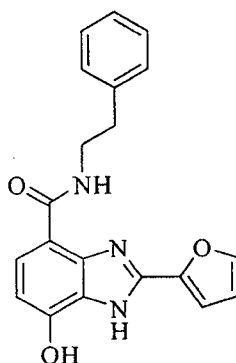


5 Seguir el Procedimiento General C,

El N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (115 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (41 mg, rendimiento: 20%) como un sólido amarillo-café: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 7.89-7.88 (m, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.64-7.63 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.71 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 4.29-4.25 (m, 2H), 3.53-3.49 (m, 2H), 2.24-2.19 (m, 2H); IES EM m/z 368 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$; HPLC 97.3% (ABC), $t_R = 9.69$ min.

15 Ejemplo 77

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



20

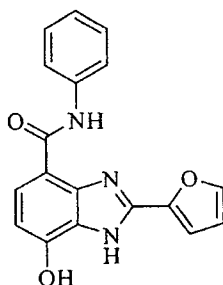
A una solución de ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmol) en DMF

(5mL) se adicionó HATU (0.26 g, 0.69 mmol), 2-feniletanamina (0.14 g, 1.2 mmol), y DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con 5 NaHCO₃ aq. sat. (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl aq. sat. (50 mL), se concentró, y purificó por cromatografía flash (sílice, 0-15% metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (15 mg, rendimiento: 6.7) como un sólido 10 amarillo: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.27 (m, J = 7.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.70-6.66 (m, 2H), 3.79 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H); IES EM m/z 348 [C₂₀H₁₇N₃O₃ + H]⁺; HPLC 98.6% (ABC), 15 t_R=13.12 min.

Ejemplo 78

Síntesis de 2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20



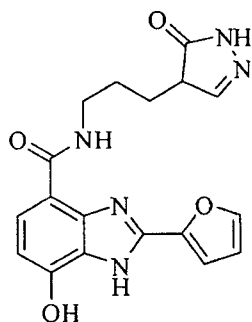
A una solución de ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmol) en DMF

(5mL) se adicionó HATU (0.26 g, 0.69 mmol,) anilina (0.11 g, 1.2 mmol), y DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ aq. sat. (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl aq. sat. (50mL), se concentraron, y se purificaron por cromatografía flash (sílice, 0-15% metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (21 mg, rendimiento: 10%) como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 7.40 (t, J = 14.9 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 14.6 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H); IES EM m/z 320 [C₁₈H₁₃N₃O₃ + H]⁺; HPLC 92.7% (ABC), t_R = 13.27 min.

15 Ejemplo 79

7-Hidroxi-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

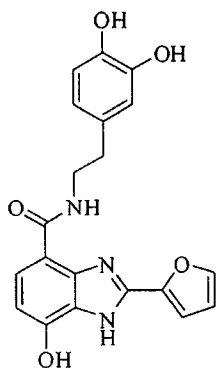


A una solución de ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmol) en DMF

(5mL) se adicionó HATU (0.26 g, 0.69 mmol), 4-(3-aminopropil)-1H-pirazol-5(4H)-ona (0.17 g, 1.2 mmol) y DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ aq. sat. (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl aq. sat. (50mL), se concentraron, y se purificaron por cromatografía flash (sílice, 0-15% metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (15 mg, rendimiento: 5%) como un sólido amarillo claro: ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 7.76-7.59 (m, 2H), 7.35(s, 1H), 7.27 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H) 3.54 (t, J = 15.7 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 14.5 Hz, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H); IES EM m/z 368 [C₁₈H₁₇N₅O₄ + H]⁺; HPLC >95.9% (ABC), t_R = 9.59 min.

Ejemplo 80

N-(3,4-Dihidroxifenetil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

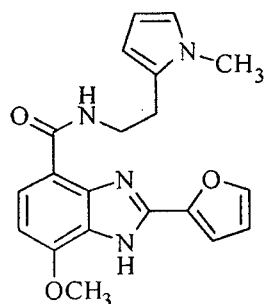


A una solución de ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (150 mg, 0.58 mmol) en DMF (5mL) se adicionó HATU (0.26 g, 0.69 mmol), 4-(2-aminoetil)bencen-1,2-diol (0.18 g, 1.2 mmol), y DIPEA (0.22 g, 1.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con NaHCO₃ aq. sat. (50 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl aq. sat. (50mL), se concentraron, y se purificaron por cromatografía flash (sílice, 0-15% metanol/diclorometano) para proporcionar el producto deseado (20 mg, rendimiento: 6%) como un sólido blanquecino: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.68-6.66 (m, 4H), 3.74 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 6.6 Hz, 2H) ; IES EM m/z 380 [C₂₀H₁₇N₃O₅ + H]⁺.

Ejemplo 81

2-(Furan-2-il)-7-metoxi-N-(2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20



Seguir el Procedimiento General B,

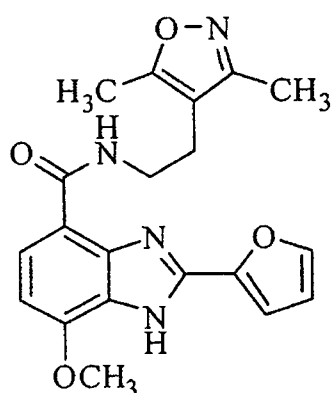
El ácido 2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.15 g, 0.57 mmol) se hizo reaccionar con 2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etanamina (0.14 g, 1.2 mmol) para
5 producir el producto deseado (135 mg) como un aceite amarillo claro: IES EM m/z 365 $[C_{20}H_{20}N_4O_3 + H]^+$.

Ejemplo 82

N-[2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)etil]-2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

10

15



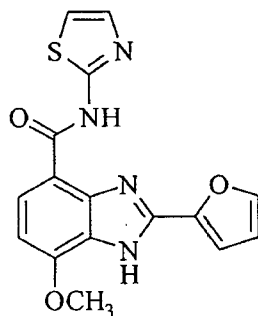
Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.15 g, 0.57 mmol) se hizo reaccionar con 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etanamina (0.17 g, 1.2 mmol) para
20 producir el producto deseado (230 mg) como un aceite amarillo claro: IES EM m/z 381 $[C_{20}H_{20}N_4O_4 + H]^+$.

Ejemplo 83

2-(Furan-2-il)-7-metoxi-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5



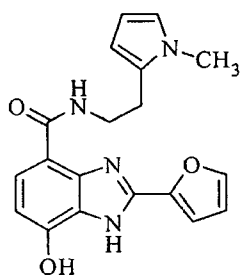
Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 2-(furan-2-il)-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (17 mg, 0.64 mmol) se hizo reaccionar con tiazol-2-amina (0.12 g, 1.2 mmol) para producir el producto deseado (194 mg) como un sólido café: IES EM m/z 341 [$C_{16}H_{12}N_4O_3S + H]^+$.

Ejemplo 84

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20



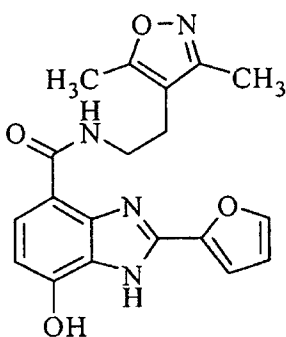
Seguir el Procedimiento General C,

El 2-(Furan-2-il)-7-metoxi-N-(2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (135 mg) se hizo

reaccionar el tribromuro de boro para producir el producto deseado (18 mg, rendimiento: 7%) como un sólido amarillo-café: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) delta 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.19 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H,), 6.71-6.66 (m, 2H), 5 6.56 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.02-5.97 (m, 2H), 3.77 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 2.96, (t, $J = 6.8$ Hz, 2H) (IES EM m/z 351 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 96.7% (ABC), $t_R = 12.53$ min.

Ejemplo 85

N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-2-(furan-2-il)-7-
10 hidroxil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida



15

Seguir el Procedimiento General C,

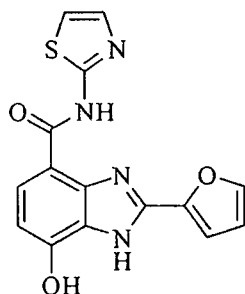
El N-[2-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)etil]-2-(furan-2-il)-7-
metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (230 mg) se hizo
20 reaccionar con tribromuro de boro para proporcionar el
producto deseado (18 mg, rendimiento: 7%) como un sólido
blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.77-7.75 (m, 2H),
7.31 (bs, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H) 3.62 (t, $J = 12.6$ Hz, 2H),
2.74 (t, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H) IES EM

m/z 367 [$C_{19}H_{18}N_4O_4 + H$] $^+$; HPLC 96.8% (ABC), $t_R = 11.65$ min.

Ejemplo 86

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

5

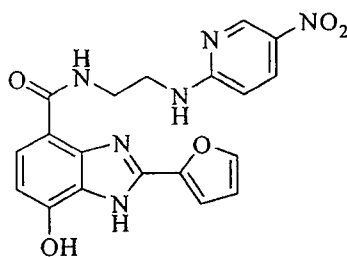


Seguir el Procedimiento General C,

10 El 2- (Furan-2-il)- 7-metoxi- N- (tiazol-2-il) - 1H-benzo [d]
imidazol- 4-carboxamida (194 mg) se hizo reaccionar con
tribromuro de boro para proporcionar el producto deseado (25
mg, rendimiento: 12%) como un sólido amarillo: ^1H RMN (300
MHz, CD_3OD) delta 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 3.6$
15 Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H),
6.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73-6.71 (m, 1H); IES EM m/z 327
[$C_{15}H_{10}N_4O_3S + H$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 12.88$ min.

Ejemplo 87

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-2-(5-nitropyridin-2-ilamino)etil]
20 -1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

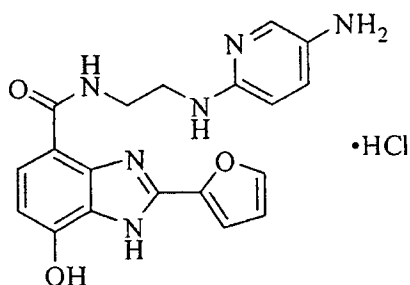


A una suspensión de ácido 2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.50 g, 2.0 mmol) en DMF (4 mL) se adicionó N¹-(5-nitropiridin-2-il)etan-1,2-diamina (0.41 g, 2.2 mmol), HATU (0.93 g, 2.5 mmol), DMAP (0.025 g, 0.20 mmol), y diisopropiletilamina (0.79 g, 6.2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 50 grados. La mezcla de reacción se mató con la adición de agua (25 mL) y se extrajo con diclorometano (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se trituró con diclorometano (10 mL) para producir el primer lote de 50. El filtrado se concentró y purifico por cromatografía flash (sílice, 0-20% metanol/dicloromethano) y se combinó con el primer lote para producir el producto deseado (0.30 g, rendimiento: 36%) como un sólido amarillo: IES EM m/z 409 [C₁₉H₁₆N₆O₅ + H]⁺.

Ejemplo 88

Clorhidrato de N-[2-(5-aminopiridin-2-ilamino)etil]-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

20

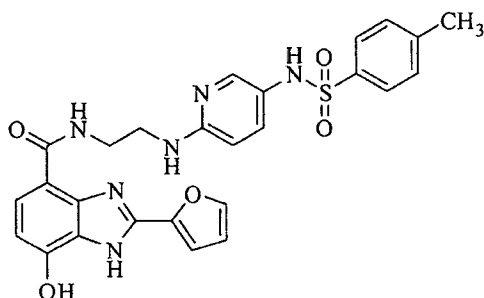


A una solución de 2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-[2-(5-nitropiridin-2-ilamino)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.30 g, 0.73 mmol) en etanol (7 mL) y HCl 6N (7 mL) se adicionó hierro en polvo (0.20 g, 3.7 mmol) y la
 5 mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar el producto deseado el cual se utilizó inmediatamente en el siguiente paso sin purificar: IES EM m/z 379 $[C_{19}H_{18}N_6O_3 + H]^+$.

10 Ejemplo 89

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-{2-[5-(4-metilfenilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

15

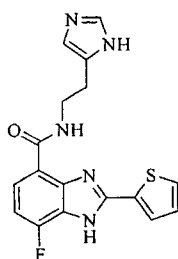


A una solución de clorhidrato de N-[2-(5-Aminopiridin-2-ilamino)etil]-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida (0.73 mmol) en DMF (7 mL) se adicionó DIPEA (0.47 g, 3.7 mmol) y cloruro de p-toluensulfonil (0.15 g, 0.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mató con la

adición de agua (25 mL) y el sólido negro se eliminó con filtración al vacío. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo crudo se trituró con metanol y se filtró. El filtrado se concentró y purificó con cromatografía flash (sílice, 0-20% metanol/diclorometano) Para producir el producto crudo. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con 0.05% TFA). El producto deseado se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético la cual se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metanol 7N en amoniac) para producir el producto deseado (42 mg, rendimiento: 11%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.74 (bs, 1H), 7.51-7.49 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.71 (bs, 2H), 3.54 (bs, 2H), 2.35 (s, 3H); IES EM m/z 533 $[\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 11.73$ min.

Ejemplo 90

N-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

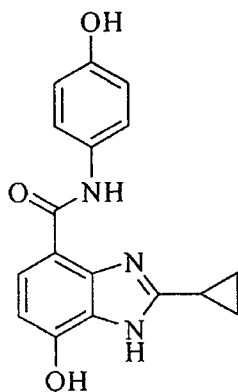


A una solución de ácido 7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo
[d]imidazol-4-carboxílico (100 mg, 0.38 mmol) en DMF (3 mL)
se adicionó HATU (160 mg, 0.41 mmol), DIPEA (0.35 mL, 1.9
mmol), y 2-(1H-imidazol-4-il)etanamina (100 mg, 0.57 mmol) y
5 la mezcla de reacción se agitó a 60 grados durante 5 h. La
mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se
concentró, y el residuo crudo se purificó por cromatografía
en columna (sílice, 5:95 metanol/cloruro de metileno) para
proporcionar el producto deseado (110 mg, 43%) como un sólido
10 blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, DMSO) delta 9.42 (bs, 1H), 8.10
(s, 1H), 7.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (s,
1H), 7.26 (t, $J = 8.40$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H),
6.91 (s, 1H), 3.67-3.65 (m, 2H), 2.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H);
IES EM m/z 356 [$\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{FN}_5\text{OS} + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.8% (ABC), $t_R = 9.41$
15 min.

Ejemplo 91

2-Ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-1H-
benzo[d]imidazol-7-carboxamida

20



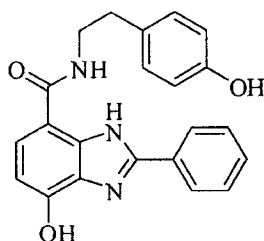
Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (40 mg, 0.18 mmol) se hizo reaccionar con 4-aminofenol (31 mg, 0.28 mmol) para producir el producto
5 deseado (18 mg, rendimiento: 32%) como un sólido café amarillo: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.80 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 4H); IES EM m/z 310 $[\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}]^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 9.06$ min.

10 Ejemplo 92

4-Hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

15



Seguir el Procedimiento General A,

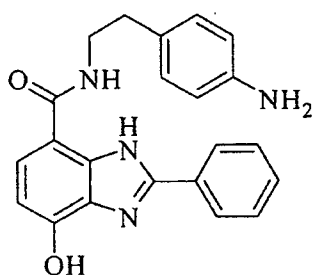
El ácido 7-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico
20 (63 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar 4-aminofenol (52 mg, 0.38 mmol) para proporcionar el producto deseado (20 mg, rendimiento: 21%) como un sólido café claro: ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) delta 13.30 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.69-9.67 (m, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.13-8.12 (m, 2H), 7.73 (d, 8.5 Hz, 1H),

7.58-7.55 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.74-6.71 (m, 3H), 3.72-3.69 (m, 2H), 3.32 (bs, 1H), 2.51-2.50 (m, 2H); IES EM m/z 374 [$C_{22}H_{19}N_3O_3 + H$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 11.91$ min.

5 Ejemplo 93

N-(4-Aminofenetil)-4-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

10



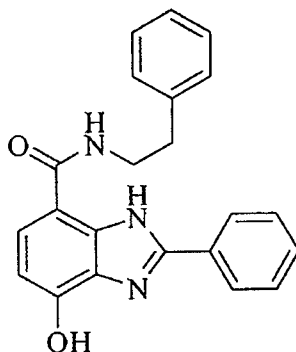
Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico
 15 (63 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar con bencen-1,4-diamina
 (52 mg, 0.38 mmol) para producir el producto deseado (15 mg,
 rendimiento: 16%) como un sólido café: ^1H RMN (500 MHz,
 DMSO- d_6) delta 13.28 1 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.68 (s, 1H),
 8.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.60-7.57
 20 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H),
 6.72 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.66 (d,
 $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H); IES EM m/z 373 [$C_{22}H_{20}N_4O_2$
 + H] $^+$; HPLC 95.7% (ABC), $t_R = 9.07$ min.

Ejemplo 94

4-Hidroxi-N-fenetil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

5

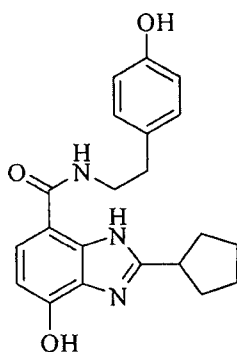


Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 7-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico
 10 (63 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)anilina (46 mg, 0.38 mmol) para producir el producto deseado (28 mg, rendimiento: 27%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) delta 13.30 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J =$
 15 8.0 Hz, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.37-7.22 (m, 5H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 2.96-2.93 (m, 2H); IES EM m/z 358 [$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 14.39$ min.

Ejemplo 95

20 2-Ciclopentil-4-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida



5

Seguir el Procedimiento General A,

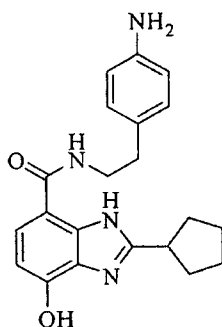
El ácido 2-ciclopentil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (80 mg, 0.28 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)fenol (58 mg, 0.42 mmol) para producir el producto deseado (28 mg, rendimiento: 27%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) delta 12.56c(s, 1H), 10.46 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.67-6.62 (m, 3H), 3.59-3.31 (m, 2H), 3.25-3.23 (m, 1H), 2.51-2.49 (m, 2H), 2.05-2.01 (m, 2H), 1.85-1.66 (m, 6H); IES EM m/z 366 [$\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 10.44$ min.

15

Ejemplo 96

N-(4-Aminofenetil)-2-ciclopentil-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

20

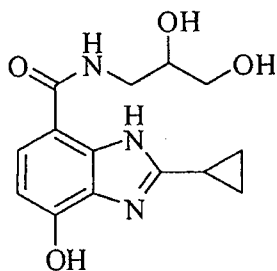


Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 2-ciclopentil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (80 mg, 0.28 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)anilina (58 mg, 0.42 mmol) para producir el
 5 producto deseado (25 mg, rendimiento: 25%) como un sólido blanquecino: ^1H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) delta 12.56 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.72-9.70 (m, 1H), 7.61 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.49-6.47 (m, 2H), 4.83 (bs, 2H), 3.56-3.52 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 1H),
 10 2.51-2.49 (m, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 4H), 1.68-1.66 (m, 2H); IES EM m/z 365 [$\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99% (ABC), $t_R = 7.97$ min.

Ejemplo 97

2-Ciclopropil-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-hidroxi-1H-
 15 benzo[d]imidazol-7-carboxamida



20

Seguir el Procedimiento General A,

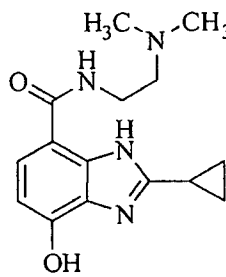
El ácido 2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (55 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar con 3-aminopropan-1,2-diol (33 mg, 0.38 mmol) para producir el

producto deseado (23 mg, rendimiento: 32%) como un sólido
 café-amarillo claro: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.69 (bs,
 1H), 6.62-6.60 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 3.68 (bs, 1H),
 3.60-3.59 (m, 2H), 3.51-3.47 (m, 1H), 2.15 (bs, 1H), 1.21-
 5 1.10 (m, 4H); IES EM m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%
 (ABC), $t_R = 7.55$ min.

Ejemplo 98

2-Ciclopropil-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-hidroxi-1H-benzo
 [d]imidazol-7-carboxamida

10



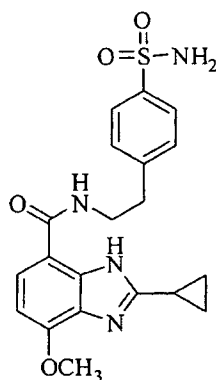
15 Seguir el Procedimiento General A,

El ácido 2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-
 carboxílico (55 mg, 0.25 mmol) se hizo reaccionar con N^1N^1 -
 dimetiletano-1,2-diamina (33 mg, 0.38 mmol) para producir el
 producto deseado (35 mg, rendimiento: 49%) como un sólido
 20 café amarillo claro: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.66 (d, J
 = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz,
 2H), 2.77 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 2.17 (bs, 1H),
 1.19-1.12 (m, 4H); IES EM m/z 289 [$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC >99%
 (ABC), $t_R = 6.47$ min.

Ejemplo 99

2-Ciclopropil-4-metoxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

5



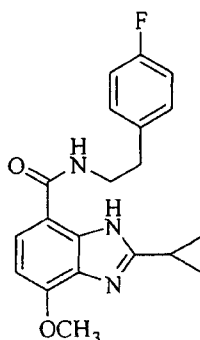
10 Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (80 mg, 0.34 mmol) se hizo reaccionar con 4-(2-aminoetil)bencensulfonamida (103 mg, 0.52 mmol) para producir el producto deseado (66 mg, rendimiento: 46%) como un sólido
15 café: IES EM m/z 415 [C₂₀H₂₂N₄O₄S + H]⁺.

Ejemplo 100

2-Ciclopropil-N-(4-fluorofenetil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

20



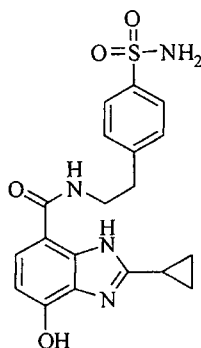
Seguir el Procedimiento General B,

El ácido 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (80 mg, 0.34 mmol) se hizo reaccionar con 2-(4-fluorofenil)etanamina (72 mg, 0.52 mmol) para producir el producto deseado (80mg, rendimiento: 66%) como un sólido blanco: IES EM m/z 354 [$C_{20}H_{20}FN_3O_2 + H$]⁺.

Ejemplo 101

2-Ciclopropil-4-hidrox-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

10



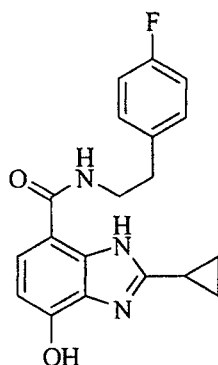
Seguir el Procedimiento General C,

La 2-Ciclopropil-4-metoxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida (60 mg, 0.15 mmol) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (15 mg, rendimiento: 26%) como un sólido blanco blanquecino: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.84-7.82 (m, 2H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.81-3.79 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.08 (bs, 1H), 1.12-1.00 (m, 4H); IES EM m/z 401 [$C_{19}H_{20}N_4O_4S + H$]⁺; HPLC 96.5% (ABC), t_R = 9.05 min.

Ejemplo 102

2-Ciclopropil-N-(4-fluorofenetil)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida

5



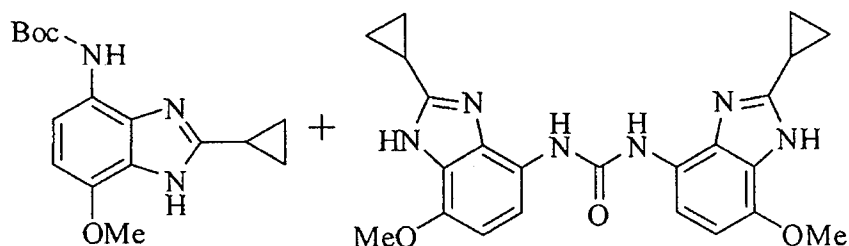
10 Seguir el Procedimiento General C,

La 2 - Ciclopropil - N- (4 - fluorofenetil) -4 - metoxi- 1H-benzo [d]imidazol - 7 -carboxamida (60 mg, 0.17 mmol) se hizo reaccionar con tribromuro de boro para producir el producto deseado (15 mg, rendimiento: 26%) como un sólido off-white:

15 ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.69 (bs, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.02-6.99 (m, 2H), 6.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.72 (bs, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.11 (bs, 1H), 1.00-1.00 (m, 4H); IES EM m/z 340 [$\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$; HPLC 98.9% (ABC), $t_R = 11.49$ min.

Ejemplo 103

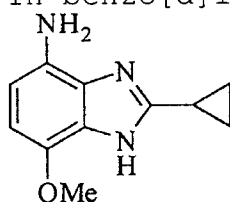
20 ter-Butil 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato y 1,3-bis(2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo [d]imidazol-4-il)urea



5 A una solución de ácido 2-ciclopropil-7-metoxi-1 H-benzo
[d]imidazol-4-carboxílico (1.4 g, 6.0 mmol) en 1,4-dioxano
(100 mL) se adicionó t-butanol (4 mL), trietilamina (2.0 mL,
15 mmol), y DPPA (2.5 g, 9.0 mmol) y la mezcla de reacción se
agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Ter-butanol (4 mL)
10 adicional se agrego y la mezcla de reacción se calentó a 100
grados durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a
temperatura ambiente, se concentró, se diluyó con agua
congelada (40 mL), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x60
mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ aq.
15 al 5% (50 mL), salmuera (50 mL), y se secaron sobre Na₂SO₄, y
se concentraron para producir una mezcla de productos (1.4 g)
como un sólido azul oscuro con los cuales se continuó sin
purificación adicional: IES EM m/z 304 [C₁₆H₂₁N₃O₃ + H]⁺ y IES
EM m/z 433 [C₂₃H₂₄N₆O₃ + H]⁺.

20 Ejemplo 104

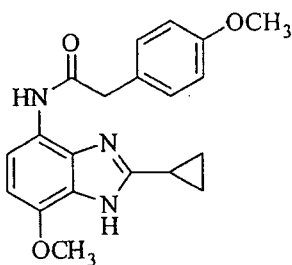
2-Ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-amina



A una solución de ter-butil 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato y 1,3-bis(2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)urea (1.4 g) en 1,4-dioxane (30 mL) se adicionó una solución de KOH (1.3 g, 24 mmol) en 5 agua (5mL) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y diluyó con agua congelada (30 mL). El pH de la mezcla se ajustó a 7 utilizando ácido acético glacial seguido por extracción con EtOAc (3x80 mL). Las fases 10 orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo crudo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL) y se enfrió a 0 grados seguido por la adición de TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se concentró, y diluyó con agua congelada (20 mL). El pH 15 de la mezcla se ajustó a 7 utilizando ácido acético glacial seguido por extracción con EtOAc (3x60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el residuo se purificó por cromatografía flash (sílice gel, 33-50 % EtOAc/Hexano) para producir el producto deseado (0.88 20 g, rendimiento: 72%) como un sólido azul oscuro: IES EM m/z 204 [C₁₁H₁₃N₃O + H]⁺.

Ejemplo 105

N-(2-Ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida



5 A una solución de 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (50 mg, 0.24 mmol) en THF (5mL) se adicionó trietilamina (48 μ L, 0.36 mmol) y cloruro de 2-(4-metoxifenil)acetilo (44 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La

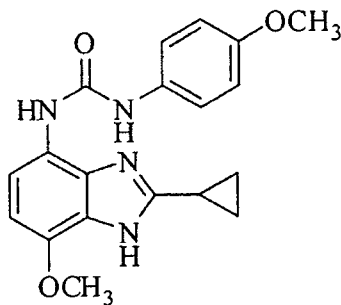
10 mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 aq. al 5% (50 mL) y salmuera (50 mL). Las fases se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%) para

15 producir el producto deseado (60 mg, rendimiento: 71%) como un sólido azul morado oscuro: IES EM m/z 352 [$\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 106

1 -(2-Ciclopropil-7-metoxi- 1 H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)urea

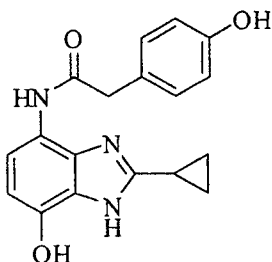
20



A una solución de 2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (50 mg, 0.24 mmol) en THF (5mL) se adicionó trietilamina (48 μ L, 0.36 mmol) y cloruro 4-metoxifenilcarbámico (44 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de
 5 reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con NaHCO_3 aq al 5% (50 mL) y salmuera (50 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%) para
 10 producir el producto deseado (66 mg, rendimiento: 78%) como un sólido azul morado oscuro: IES EM m/z 353 [$\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 107

N-(2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo [d] imidazol-4-il)-2-(4-
 15 hidroxifenil)acetamida



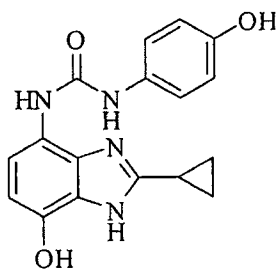
20

A una solución de N-(2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(4-metoxifenil)acetamida (45 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se adicionó BBr_3 (2.1 mL, 1M in CH_2Cl_2) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 18 h. La reacción se vertió sobre agua congelada (15 mL) y el pH se ajustó a 6 utilizando NH_4OH concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x20 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 aq al 5% (50 mL) y salmuera (50 mL). Las capas se separaron y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%) para producir el producto deseado (22 mg, rendimiento: 53%) como un sólido azul morado claro: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.28-7.20 (m, 3H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.50 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 2.15 (bs, 1H), 1.13-1.11 (m, 4H); IES EM m/z 324 [$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$; HPLC 95.7% (ABC), $t_R = 8.40$ min.

Ejemplo 108

15 1 -(2-Ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3- (4-hidroxifenil)urea



20

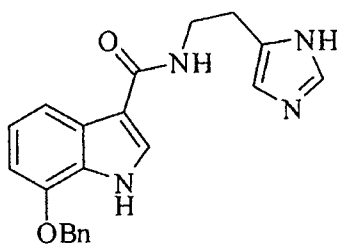
A una solución de 1-(2-ciclopropil-7-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)urea (50 mg, 0.13 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se adicionó BBr_3 (2.13 mL, 1M en

CH₂Cl₂,) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua congelada (15 mL) y el pH se ajustó a 6 utilizando NH₄OH concentrado. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x20
 5 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ al 5% (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%) para producir el producto deseado (19 mg, rendimiento: 42%) como
 10 un sólido azul claro: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.05 (bs, 1H), 6.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.17-2.13 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 4H); IES EM m/z 325 [C₁₇H₁₆N₄O₃ + H]⁺; HPLC 95.6% (ABC), t_R = 8.99 min.

15 Ejemplo 109

N-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-7-(benziloxi)-1H-indol-3-carboxamida

20



A una solución de 7-(benziloxi)-1H-indol (1.0 g, 4.5 mmol) en DMF (10 mL) se adicionó TFAA (2.0 g, 9.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La

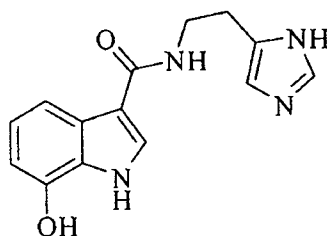
mezcla de reacción se mató con la adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y el residuo crudo se diluyó en NaOH 6N (15 mL) y etanol (15 mL) y se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se acidificó a un pH de 2 utilizando HCl 6N. Los sólidos resultantes se filtraron y secaron para obtener el crudo del ácido (1.0 g) como un sólido off-white. El intermediario crudo del ácido (0.5 g) se disolvió en DMF (5 mL) seguido por la adición de HATU (0.84 g, 2.2 mmol), DIPEA (1.2 mL, 6.6 mmol), histamina (0.50 g, 4.5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron, y el residuo se trituró con CH₂Cl₂ (20 mL). Se filtraron los sólidos para producir el producto deseado (0.15 g, 19% en dos etapas): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta 7.79 (s, 1H), 7.59-7.51 (m, 4H), 7.47-7.28 (m, 3H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (bs, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.62 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 7.2 Hz, 2H); IES EM m/z 361 [C₂₁H₂₀N₄O₂ + H]⁺.

Ejemplo 110

N-[2-(1 H-Imidazol-5 -il)etil] -7-hidroxi- 1 H-indol-3 -

carboxamida

5



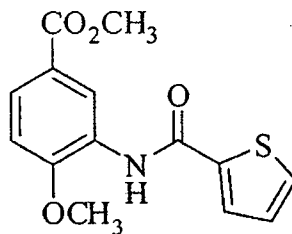
A una solución de N-(2-(1H-imidazol-5-il)etil)-7-(benziloxi)-1H-indol-3-carboxamida (0.15 g, 0.42 mmol) en metanol (20 mL) se adicionó 10% en peso de Pd adsorto sobre carbono (cat.) y la mezcla de reacción se agitó bajo presión de una atmósfera (1 atm) de hidrógeno a temperatura ambiente durante 18 h.

La mezcla de reacción se filtró sobre tierras diatomaceas y el filtrado se concentró y purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%). El producto deseado se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético el cual se eluyó a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metanol 7N en amoniaco) para producir el producto deseado (24 mg, rendimiento 22%): ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) delta 7.92-7.84 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 2H), 6.89-6.82 (m, 2H), 6.54 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 2.74 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H); IES EM m/z 271 [$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 111

Benzoato de metil 4-Metoxi-3-(tiofen-2-carboxamido)

5

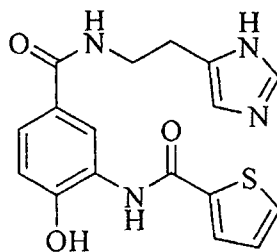


A una solución de metil 3-amino-4-metoxibenzoate (0.31 g, 1.7 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se adicionó EDC (0.48 g, 2.6 mmol),
 10 HOBt (0.23 g, 1.7 mmol), y ácido tiofen-2-carboxílico (0.27 g, 2.1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y purificó por cromatografía (sílice gel, 0-70% EtO Ac/Heptano) para producir el producto deseado (0.19 g, rendimiento: 39%)
 15 como un sólido off-white: IES EM m/z 292 [$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S} + \text{H}$]⁺.

Ejemplo 112

N-{5-[2-(1H-Imidazol-5-il)etilcarbamoyl]-2-hidroxifenil}
 tiofen-2-carboxamida

20



A una solución de benzoato de metil 4-metoxi-3-(tiofen-2-

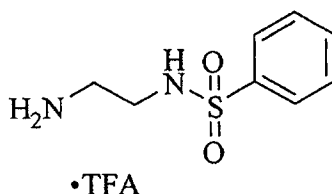
carboxamido) (0.19 g, 0.65 mmol) en dicloroetano (20 mL) se
adicionó tribromuro de boro(6.5 mL, 1.0 M in CH₂Cl₂) y la
mezcla de reacción se calentó a 80 grados durante 16 h. La
reacción fue incompleta por análisis de LCEM, por lo tanto,
5 se agregó tribromuro de boro adicional (3.3 mL, 1.0 M en
CH₂Cl₂) se adicionó y la mezcla de reacción se calentó a 80
grados durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta
temperatura ambiente, se mató con la adición de agua (15mL) y
los sólidos resultantes se filtraron para producir el crudo
10 del hidroxiaácido. El ácido crudo se disolvió en DMF (5 mL)
seguido por la adición de HATU (0.15 g, 0.46 mmol), DIPEA
(0.20 mL, 1.1 mmol), e histamina (0.051 g, 0.46 mmol) y la
mezcla de reacción se calentó a 80 grados durante 18 h. La
mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se
15 diluyó con agua (20 mL), y se extrajo con EtOAc (3x30 mL).
Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se
concentraron, y el residuo se purificó por HPLC preparativa
(C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%). El
producto deseado se obtuvo como la sal del ácido
20 trifluoroacético el cual se eluyó a través de una columna de
intercambio iónico (utilizando metanol y metanol 7N en
amoníaco) para producir el producto deseado (36 mg,
rendimiento: 27% en dos etapas): ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) delta
8.48 (s, 1H), 8.25 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 3.9 Hz,

1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.98 (t, $J = 6.9$ Hz); IES EM m/z 357 [$C_{17}H_{16}N_4O_3S + H$]⁺; HPLC 96.3% (ABC), $t_R = 9.15$ min.

5 Procedimiento General D - síntesis de aminas: A una solución de ter-butil 2-aminoetilcarbamato (1.0 equiv) en diclorometano (10 mL) se adicionó trietilamina (3.0 equiv) y el cloruro de sulfonyl o cloruro de ácido necesario (1.2 equiv) y la mezcla de reacción se agitaron a temperatura
10 ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se concentró para producir el intermediario crudo y se disolvió en acetato de etilo (40 mL) seguido por la adición de HCl 2N en dietil eter (2.85 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos resultantes se colectaron
15 por filtración para producir el producto deseado. Estas aminas se utilizaron en reacciones subsecuentes sin haber sido adicionalmente purificadas.

Ejemplo 113

Sal del ácido trifluoroacético del la N-(2-
20 Aminoetil)bencensulfonamida

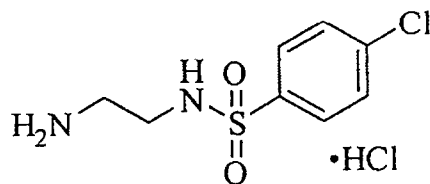


Seguir el Procedimiento General D,

El ter-butil 2-aminoetilcarbamato (0.50 g, 2.8 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de bencensulfonil (0.54 g, 3.4 mmol) para producir el intermediario (IES EM m/z 201 [$C_{13}H_{20}N_2O_4S - Boc + H]^+$) el cual se trató con HCl 2N. La reacción no se completó por el análisis de CLEM y se concentró, se disolvió en ácido trifluoroacético (5 mL) y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para producir el producto deseado (1.2 g, 10 rendimiento: 99%) como un sólido color canela: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) delta 7.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 4H), 7.69-7.63 (m, 3H), 2.94 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 5.6 Hz, 2H).

Ejemplo 114

15 Clorhidrato de N-(2-Aminoetil)-4-clorobencensulfonamida



20 Seguir el Procedimiento General D,

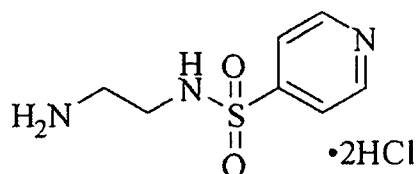
El ter-butil 2-aminoetilcarbamato (0.50 g, 2.8 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-clorobencensulfonilo (0.72 g, 3.4 mmol) para producir el intermediario (IES EM m/z 235 [$C_{13}H_{19}ClN_2O_4S - Boc + H]^+$) el cual se trató con HCl 2N para

producir el producto deseado (0.60 g, rendimiento: 79%) como un sólido blanco: IES EM m/z 235 [$C_8H_{11}ClN_2O_2S + H$]⁺.

Ejemplo 115

Diclorhidrato de N-(2-Aminoetil)piridin-4-sulfonamida

5



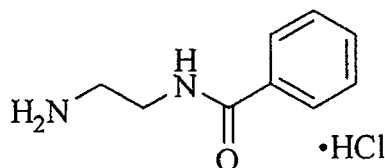
Seguir el Procedimiento General D,

- 10 El ter-butil 2-aminoetilcarbamato (0.54 g, 2.8 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-piridilsulfonil (0.73 g, 3.4 mmol) para producir el intermediario el cual se hizo reaccionar con HCl 2N para producir el producto deseado (0.72 g, rendimiento: 94%) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) delta 9.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 8.66-8.64 (m, 1H), 7.99 (dd, J = 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 3.11-3.09 (m, 2H).

Ejemplo 116

Clorhidrato de N-(2-aminoetil)benzamida

20

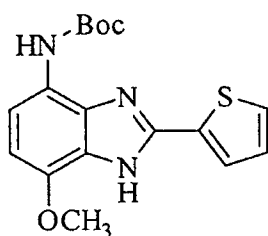


Seguir el Procedimiento General D,

El ter-butil 2-aminoetilcarbamato (0.50 g, 2.8 mmol) se hizo reaccionar con cloruro de 4-tolilbenzoilo (0.47 g, 3.4 mmol) para producir el intermediario (IES EM m/z 179 [$C_{15}H_{22}N_2O_3 - Boc + H]^+$) el cual se hizo reaccionar con HCl 2N para producir el producto deseado (0.40 g, rendimiento: 67%) como un sólido blanco: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) delta 7.86 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.56-7.55 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.17 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

Ejemplo 117

10 ter-Butil 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato



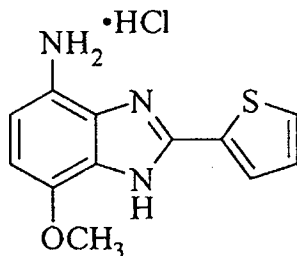
15

Una ácido solución de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico (0.60 g, 2.2 mmol), $(FO)_2P(O)N_3$ (0.78 g, 3.0 mmol) y trietilamina (0.70 mL, 5.0 mmol) en 1,4-dioxano (35 mL) se agitaron durante 4 h a temperatura ambiente. Después de la adición de t-BuOH (2 mL) la mezcla de reacción se agitó a 100 grados durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, gradiente de metanol/cloruro de metileno) para producir el producto

deseado (360 mg, rendimiento: 47%) como un sólido amarillo:
IES EM m/z 346 [$C_{17}H_{19}N_3O_3S + H$]⁺.

Ejemplo 118

Clorhidrato de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo
5 [d]imidazol-4-amina

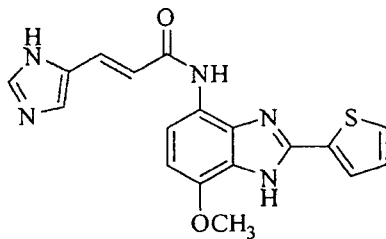


10 A una solución de ter-Butil 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-ilcarbamato (0.44 g, 1.2 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se adicionó HCl 2.0 M en dietil éter (3.5 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El precipitado resultante se filtró y lavó con CH_2Cl_2 (2x10 mL)
15 para producir el producto deseado (290 mg, rendimiento: 85%) como un sólido blanco: IES EM m/z 246 [$C_{12}H_{11}N_3OS + H$]⁺.

Ejemplo 119

(E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acrilamida

20

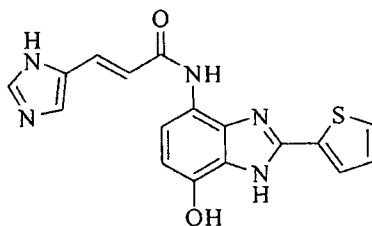


Una solución de ácido (E)-3-(1H-imidazol-5-il)acrilico (0.13

g, 0.94 mmol) y HATU (0.36 g, 1.1 mmol) en THF (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una solución de clorhidrato de 7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-amina (0.18 g, 0.63 mmol) y DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol) en
 5 THF (4 mL) se adicionó y la mezcla de reacción se calentó a 60 grados durante 64 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 mL), y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x50 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El
 10 residuo se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, gradiente de metanol/cloruro de metileno) para producir el producto deseado (200 mg, rendimiento: 87%) como un sólido off-white: IES EM m/z 366 [$C_{18}H_{15}N_5O_2S + H$]⁺.

Ejemplo 120

15 (E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-4-il) acrilamida



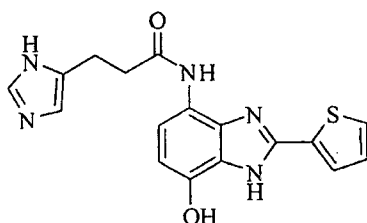
20

Una solución de (E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d]imidazol-4-il)acrilamida (0.20 g, 0.55 mmol) en CH_2Cl_2 (12 mL) se enfrió hasta 0 grados y se

adicionó BBr_3 (1.6 g, 6.5 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró, el residuo se agitó en metanol (5 mL) y se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%). Las fracciones deseadas se concentraron y eluyeron a través de una columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metanol 7N en amoníaco) para obtener el producto deseado (25 mg, rendimiento 13%) como un sólido off-white: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD) 7.81 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H) 7.78 (s, 1H), 7.6 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.18, (t, $J = 4.25$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.5$, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H); IES EM m/z 352 [$\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

Ejemplo 121

N-(7-hidroxí-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-4-il)-3 - (1H-imidazol-5-il)propanamida



Una solución de (E)-3 -(1H-imidazol-5 -il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo [d] imidazol-4-il) acrilamida (19 mg, 0.054 mmol) y 10% en peso de Paladio adsorto sobre carbono

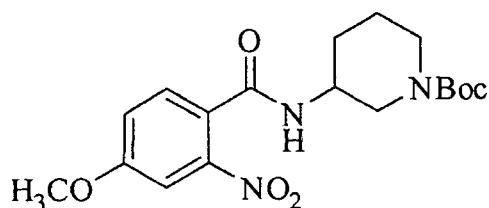
(50 mg) en etanol (20 mL) se colocó en un agitador Parr con gas hidrógeno (50 psi) durante 2 h. La mezcla de reacción se transfirió a un matraz de fondo redondo, se colocó bajo una atmósfera de gas hidrógeno (1 atm), y se agitó durante 16 h.

5 La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomáceas, el filtrado se concentró, y el residuo se suspendió en CH_2Cl_2 (10 mL). El precipitado resultante se filtró y seco para producir el producto deseado (12 mg, rendimiento: 63%) como un sólido verde: ^1H RMN (500 MHz, CD_3OD); 8.16 (s, 1H), 7.82, (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.09 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H); IES EM m/z 354 [$\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2\text{S} + \text{H}$] $^+$.

15 Ejemplo 122

ETAPA 1: Síntesis de ter-butil 3-(4-metoxi-2-nitrobenzamido)piperidin-1-carboxilato

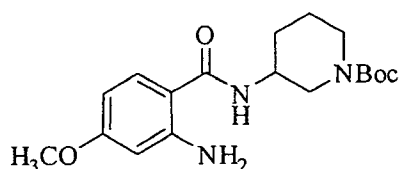
20



A una solución de 4-metoxi-2-nitrobenzoic ácido (200 mg, 1.0 mmol) y ter-butil 3-aminopiperidine-1-carboxilate (200 mg, 1.0 mmol) in DMF (2 mL) se adicionó DIPEA (0.20 mL, 1.2 mmol)

y HATU (460 mg, 1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se diluyó con agua (10 mL) y acetato de etilo (30 mL), y las capas se separaron. Las fases orgánicas se lavaron con agua (20 mL), salmuera (20 mL), se secaron sobre Mg_2SO_4 , y se purificaron por cromatografía flash (sílice gel, gradiente de acetato de etilo /hexanos) para producir el producto deseado (330 mg, rendimiento: 88%) como un sólido blanco: IES EM m/z 402 $[\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6 + \text{Na}]^+$.

10 ETAPA 2: Síntesis de 3-(2-amino-4-metoxibenzamido)piperidine-1-carboxilato

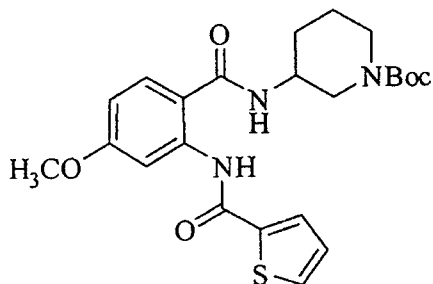


15

A una solución de ter/-butil 3-(4-metoxi-2-nitrobenzamido)piperidine-1-carboxilato (190 mg, 0.50 mmol) en EtOH/EtOAc (5 mL cada uno) se adicionó 10% en peso de Paladio adsorto sobre carbono (20 mg) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de tierras diatomáceas y el filtrado se concentró para producir el producto deseado (170 mg, cuant.) como un sólido blanco: IES EM m/z 351 $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

ETAPA 3: Síntesis de ter-butil 3-(4-metoxi-2-(tiofene-2-carboxamido)benzamido) piperidin-1-carboxilato

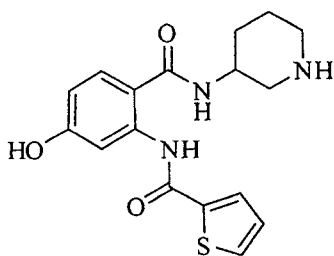
5



A una solución de ter-butil 3-(2-amino-4-metoxibenzamido)piperidin-1-carboxilato (170 mg, 0.50 mmol) y
 10 DIPEA (120 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) y piridina (1 mL) a
 0 grados se adicionó cloruro de tiofen-2-carbonilo (88 mg,
 0.60 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó
 durante 18 h, se concentró, se purificó por cromatografía
 flash (sílice gel, gradiente de acetato de etilo /hexanos)
 15 para producir el producto deseado (200 mg, 89%) como un
 sólido blanco: IES EM m/z 460 [C₂₃H₂₉N₃O₅S + H]⁺.

ETAPA 4: Síntesis de N-(5-hidroxi-2-(piperidin-3-ilcarbamoyl)fenil)tiofen-2-carboxamida

20



A una solución de ter-butil 3-(4-metoxi-2-(tiofen-2-

carboxamida) benzamido) piperidin- 1 -carboxilato (91 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL) a -78 grados se adicionó BBr₃ (2.0 mL, 1.2 mmol, 1 M en CH₂Cl₂) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 h.

5 La mezcla de reacción se mató con la adición de hielo y metanol (2 mL) y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa (C18 sílice, 10-90% acetonitrilo/agua con TFA al 0.05%). El producto deseado se obtuvo como la sal del ácido trifluoroacético el cual se eluyó a través de una

10 columna de intercambio iónico (utilizando metanol y metanol 7N en amoniaco) para producir el producto deseado (12 mg, 94%) como un sólido blanco: ¹H RMN (500 MHz, DMSO-J₆) delta 12.93 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.57 (d, J= 12.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J= 3.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J= 15.0

15 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 4.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 6.58 - 6.55 (m, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.57 - 3.55 (m, 1H), 3.46 - 3.33 (m, 2H), 1.91 - 1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.30 (m, 5H); IES EM m/z 346 [C₁₇H₁₉N₃O₃S + H]⁺; HPLC > 99% (ABC), r_R = 9.16 min.

Ejemplo 123

20 Ensayo de Cinasa

La actividad de GSK3beta se midió en la presencia o ausencia de compuestos utilizando el kit de ensayo de cinasa Z'-LYTE (Rodems SM, et al., Assay Drug Dev Technol. 1 : 9-19, 2002.) con el peptido 9 SER/THR (Invitrogen) siguiendo las

instrucciones del fabricante. El kit de ensayo de cinasa Z'-LYTE emplea una transferencia de energía de resonancia de fluorescencia (FRET) entre dos fluoróforos, cumarina y fluoresceína, unidos a cada extremo de un substrato
5 peptídico.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO a 12.5 mM y posteriormente se diluyeron serialmente hasta que la concentración del DMSO en el ensayo fuera de 1%. Los compuestos diluidos serialmente, 0.04 ng/ml GSKbeta
10 (Invitrogen) y 2 mM péptido 9 SER/THR se hicieron reaccionar en un amortiguador de reacción (50 mM HEPES a pH 7.5, 0.01% Brij-35, 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 15 mM ATP). Para el control de fosforilación al 0%, se omitió ATP de la mezcla de reacción. Para control de fosforilación al 100%, el
15 fosfopéptido 9 SER/THR se utilizó en lugar del péptido 9 SER/THR. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con la adición de la mitad del volumen de ensayo de la solución de desarrollo y se incubó por 1 hora más a temperatura ambiente. Después de
20 adicionar la mitad del volumen del ensayo del reactivo de parada, se midieron las señales de emisión de la cumarina y fluoresceína por medio del lector Wallac EnVision 2103 multilabel (PerkinElmer). El grado de fosforilación se determinó de acuerdo a las muestras control de fosforilación

al 0% y 100% utilizando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ fosforilación} = (\text{proporción de emisión} \times F_{100\%}) - C_{100\%} / (C_{0\%} - C_{100\%}) + [\text{proporción de emisión} \times (F_{100\%} - F_{0\%})]$$

5

en donde:

proporción de emisión = señal de emisión de cumarina (445nm)/señal de emisión de fluoresceína (520nm)

10

$C_{100\%}$ = señal de emisión de cumarina del control de fosforilación al 100%

$C_{0\%}$ = señal de emisión de cumarina del control de fosforilación

15 al 0%

$F_{100\%}$ = señal de emisión de fluoresceína del control de fosforilación al 100%

20 $F_{0\%}$ = señal de emisión de fluoresceína del control de fosforilación al 0%

Los valores IC_{50} se calcularon por un ajuste de cuatro parámetros no lineales utilizando SigmaPlot, versión 10.0

(Systat Software, Inc.)

Los valores IC₅₀ de los compuestos típicos de la presente invención se muestran en la siguiente tabla 12:

5 Tabla 12

Ejemplo No.	Compuesto	IC ₅₀ (microM)
76	N-[3-(1H-Imidazol-1-il)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.0017
80	N-(3,4-Dihidroxifenetil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.019
10 69	7-Hidroxi-N-{2-[5-(metilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.022
15 15	Metil 3-hidroxi-2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]propanoato	0.022
79	7-Hidroxi-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.03
15 37	N-(3,4-dihidroxibenzil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.038
8	7-hidroxi-N-(4-sulfamoilbencil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.052
49	N-[2-(5-Carbamoilpiridin-2-iloxi)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.073
42	N-(2-acetamidoetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.074
20 70	N-[2-(5-Acetamidopiridin-2-ilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.081

5	101	2-Ciclopropil-4-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida	0.12
	35	7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.13
	11	7-hidroxi-N-[2-(piridin-2-ilamino)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.13
	97	2-Ciclopropil-N-(2,3-dihidroxipropil)-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida	0.15
	17	(R)-7-hidroxi-N-[1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)propan-2-il]-2-(tiofen-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.17
10	12	7-hidro-N-[3-2-hidroxi-etilamino)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.18
	36	N-[2-(dimetilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.18
	43	N-[3-(Isopropilamino)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.22
	62	N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.26
	21	7-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.28
15	71	Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoico	0.34
	40	7-hidroxi-N-[2-piridin-4-sulfamido)etil]-2-(tiofen-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida	0.39
	93	N-(4-Aminofenetil)-4-hidroxi-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida	0.4
	91	2-Ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida	0.4
	120	(E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)acrilamida	3
	121	N-(7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3-(1H-imidazol-5-il)propanamida	1.7
	122	N-(5-hidroxi-2-(piperidin-3-ilcarbamoil)fenil)tiofen-2-carboxamida	8.1

Aplicación Industrial

- 20 La presente invención proporciona un compuesto novedoso de benzoimidazol que tiene efecto inhibitorio de la GSK3beta. Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para composiciones farmacéuticas para inhibir la GSK3-beta. Tales composiciones farmacéuticas son apropiadas para trata o

prevenir enfermedades que involucran la GSK3beta.

NOVEDAD DE LA INVENCION

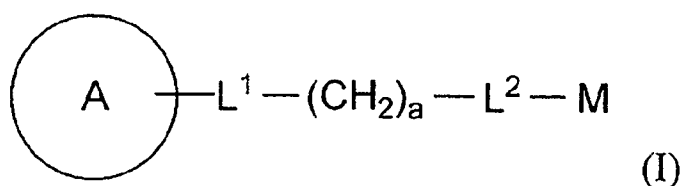
Habiendo descrito el presente invento se considera como novedad y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I) o una sal, hidrato, solvato o isómero del mismo:

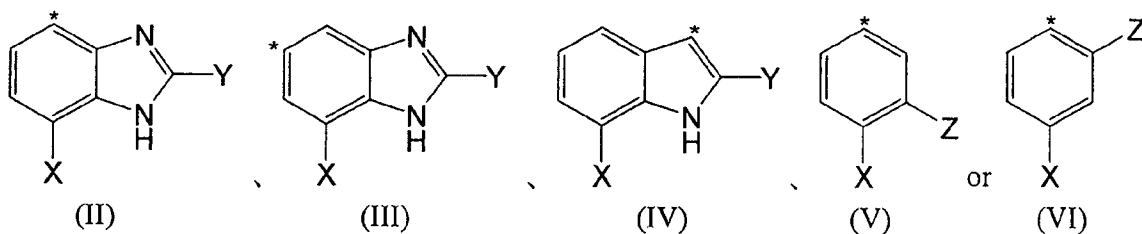
10



caracterizado porque

el anillo A es representado por las formulas:

15



donde,

20

X es halógeno o hidroxilo;

Y es hidrógeno, fenilo, tiofen-2-ilo, furan-2-ilo, ciclopropilo o ciclopentilo;

Z es un carbonilamino sustituido con un heterociclo de 5-10 miembros; y

$-L^1-(CH_2)_a-L^2-M$ está en la posición *;

donde L^1 es $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$ o un enlace sencillo;

L^2 es seleccionado del grupo que consiste de $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ y un enlace sencillo, y

5 donde R^1 es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo; y

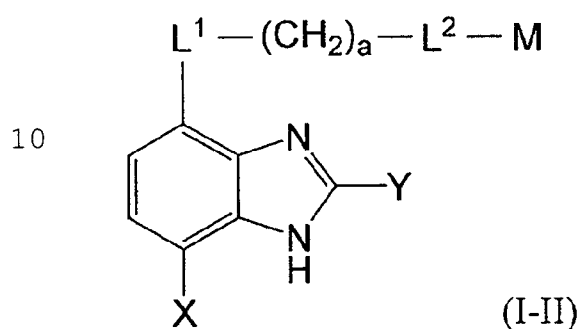
M es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo, carboxilo, amida, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ aril $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilcarbonilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 miembros saturado,
 10 insaturado o aromático, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, sulfonilo sustituidos con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, y $-\text{NR}^2\text{R}^3$ donde R^2 y R^3 son independientemente $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

15 donde el $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilcarbonilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ aril $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilcarbonilo, $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-14 insaturado o aromático, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático y el sulfonilo
 20 sustituido con un grupo heterocíclico de 5-14 miembros insaturado o aromático, está sustituidos opcionalmente por 1-3 sustituyentes cada uno independientemente seleccionados del grupo A;

donde el grupo A se selecciona del grupo que

consiste de hidroxilo, oxo, nitro, amino, amida, halógeno, sulfamoilo, trifluorometilo, p-toluensulfonilamino, C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alquilcarbonilamino y C₁-C₆ alquilsulfonilamino; y a es un número entero de 0-5.

- 5 2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque está representado por la fórmula
(I-II):



donde

15 L¹ es -CONH-;

L² es un enlace sencillo; y

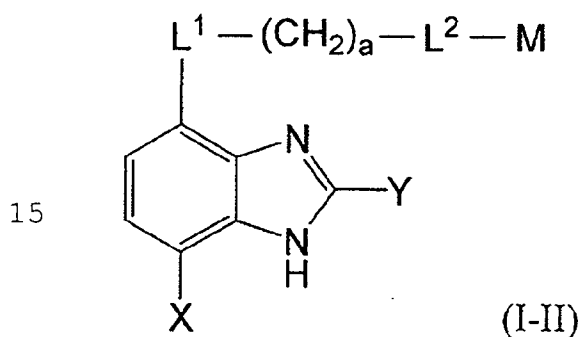
M es C₆-C₁₀ arilo o un grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturados o aromáticos que tiene de 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están sustituidos opcionalmente por 1 o 2 sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del grupo A.

- 20 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2
caracterizado porque M es fenilo, imidazol-1-ilo,

imidazol-2-ilo, imidazol-5-ilo, tiofen-2-ilo, pirrol-2-ilo, 1,3-tiazol-2-ilo, 2-pirazolin-4-ilo o isoxazol-4-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo B;

donde el grupo B es seleccionado del grupo que consiste de fluoro, hidroxilo, oxo, amino, metilo, metoxi y sulfamoilo.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es representado por la fórmula (I-II):



donde

L¹ es -CONH-;

20 L² es -NH-; y

M es C₁-C₄ alquilo, C₁-C₄ alquilcarbonilo, C₆-C₁₀ arilcarbonilo, C₆-C₁₀ arilsulfonilo, grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O

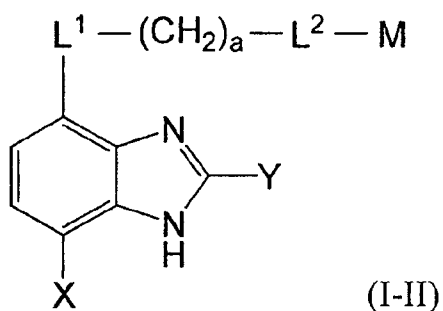
y S o sulfonilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene de 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque M es etilo, isopropilo, metilcarbonilo, piridin-2-ilo, fenilcarbonilo, fenilsulfonilo o 4-piridilsulfonilo cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1-2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo C;

donde el grupo C es seleccionado del grupo que consiste de cloro, hidroxilo, metilo, metilcarbonilamino, metilsulfonilamino y p-toluensulfonilamino.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque es representado por la fórmula (I-II):

20



donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{CH}(\text{COOR}^1)-$, donde R^1 es hidrogeno o C1-C4 alquilo;

y

5 M es C1-C4 alquilo, C6-C10 arilo C1-C4 alquilo o C1-C4 alquilo sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2

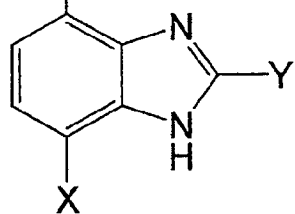
10 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque M es metilo, fenilmetilo, indol-3-ilmetilo o imidazol-4-ilmetilo cada uno de los cuales

15 está opcionalmente sustituido por 1-2 grupos hidroxilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es representado por la fórmula (I-II):

20 $L^1 - (\text{CH}_2)_a - L^2 - \text{M}$



(I-II)

donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{O}-$; y

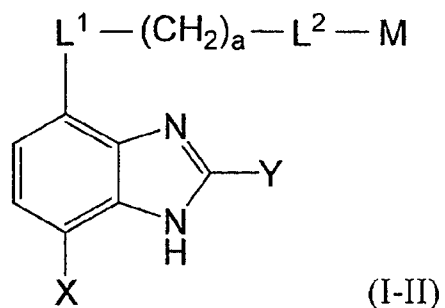
M es $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ arilo o el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los cuales están opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8 caracterizado porque M es fenilo o piridin-2-ilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo D;

donde el grupo D es seleccionado del grupo que consiste de amida, nitro, trifluorometilo y p-toluensulfonilamino.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 el cual se caracteriza porque está representado por la fórmula (I-II):

20



donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})-$; y

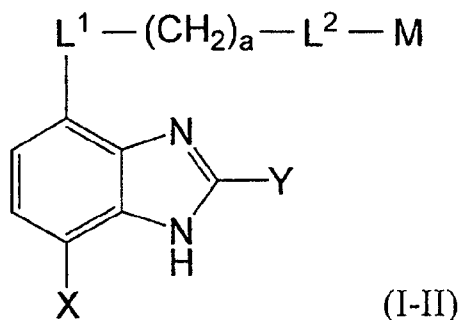
M es seleccionado del grupo que consiste de hidroxilo,
 5 C1-C4 alquilo, C6-C10 aril C1-C4 alquilo y C1-C4 alquilo
 sustituido por el grupo heterocíclico de 5-10 miembros
 insaturado o aromático que tiene 1-2 heteroátomos
 seleccionado del grupo que consiste de N, O y S,

10 donde el C1-C4 alquilo, C6-C10 aril C1-C4 alquilo y el
 grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o
 aromático que tiene 1-2 heteroátomos están cada uno
 opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno
 independientemente seleccionado del grupo A.

11. El compuesto de conformidad con la reivindicación
 15 10 caracterizado porque M es hidroxilo, fenilmetilo, t-
 butilo o imidazol-5-ilmetilo.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
 caracterizado porque está representado por la fórmula
 (I-II):

20



donde

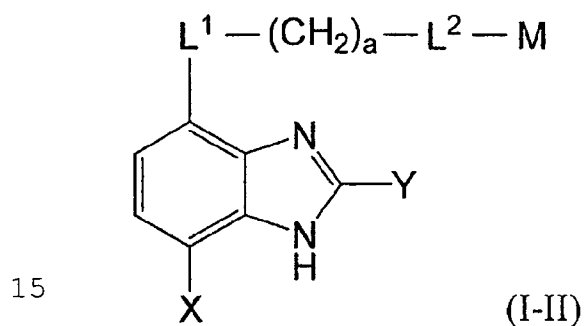
L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es un enlace sencillo; y

M es $-\text{NR}^2\text{R}^3$;

5 donde R^2 y R^3 son independientemente C1-C4 alquilo
opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno
seleccionado independientemente del grupo A.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
caracterizado porque está representado por la fórmula
10 (I-II):



donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

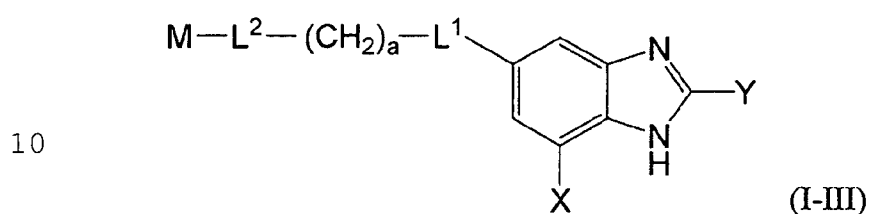
L^2 es $-\text{NH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ o un enlace sencillo; y

20 M es C6-C10 arilo o grupo heterocíclico de 5-10 miembros
insaturado o aromático que tenga 1-2 heteroátomos
seleccionados del grupo que consiste de N, O y S, los
cuales están cada uno opcionalmente sustituidos por 1 o 2
sustituyentes cada uno seleccionado independientemente del

grupo A.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13 caracterizado porque M es fenilo que opcionalmente tiene 1 o 2 grupos hidroxilo o imidazol-5-ilo.

5 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque está representado por la fórmula (I-III):



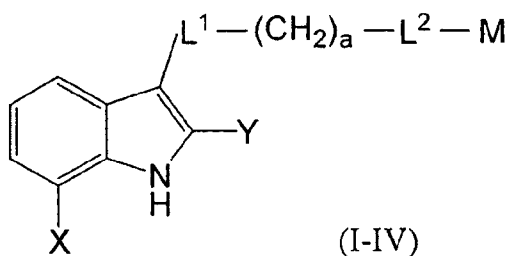
donde

L1 es -CONH- o un enlace sencillo;

L2 es un enlace sencillo;

15 M es amida o el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S opcionalmente sustituidos por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A.

20 16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque está representado por la fórmula (I-IV):



5

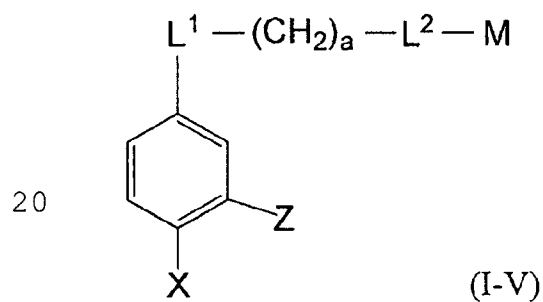
donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

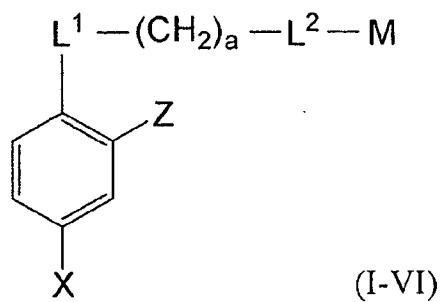
L^2 es un enlace sencillo; y

M es el grupo heterocíclico de 5-10 miembros insaturado
 10 o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del
 grupo que consiste de N, O y S opcionalmente sustituido
 por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente
 seleccionado del grupo A.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1
 15 caracterizado porque está representado por la fórmula
 (I-V) o (I-VI):



20



donde

L^1 es $-\text{CONH}-$;

L^2 es un enlace sencillo; y

M es el grupo heterocíclico de 5-10 miembros saturado, insaturado o aromático que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de N, O y S
5 opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado del grupo A.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque

L_1 y L_2 ambos son un enlace sencillo;

10 M es carboxilo o amida; y

a es 0.

19. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es tiofen-2-ilo.

15 20. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es furan-2-ilo.

21. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es
20 fenilo.

22. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es ciclopropilo.

23. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es ciclopentilo.

24. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 18, caracterizado porque Y es hidrógeno.

25. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 17 y 18 caracterizado porque Z es tiofen-2-ilcarbonilamino.

26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 caracterizado porque es seleccionado del grupo que consiste de:

7-Hidroxi-N-[2-(fenilsulfonamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[(f)imidazol-4-carboxamida,

N-[2-(4-Chlorofenilsulfonamido)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

N-[2-(5-Carbamoilpiridin-2-iloxi)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[(i)imidazol-4-carboxamida,

N-(2,4-Difluorobenzil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida

7-Hidroxi-N-(4-sulfamoilbencil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

N-[2-(5-Acetamidopiridin-2-ilamino)etil]-7-hidroxi-2-

- (tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[tf]imidazol-4-carboxamida,
 7-Hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 5 7-Hidroxi-N-{2-[5-(metilsulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 7-Hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-imidazol-5-il)etil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 10 7-Hidroxi-N-[2-(4-nitrofenoxi)etil]-2-(tiofen-2-il)-1 H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 3-Hidroxi-2-[7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]propanato de metilo,
 15 N-[2-(dimetilamino)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 Ácido (S)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-indol-3-il)propanóico,
 7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(tiofen-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 20 N-(2-Acetamidoetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 N-3-(1H-Imidazol-2-il)propil)-]7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1 H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(4-hidroxifenil)propanoato de metilo,

N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

5 2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-fenetil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-fenil-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

10 2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-[2-(1-metil-1H-pirrol-2-il)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-(tiazol-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-[3-(5-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazol-4-il)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

15 N-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)etil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-benzo[βf]imidazol-4-carboxamida,

1-(2-Ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo [d] imidazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)urea,

20 N-(2-ciclopropil-7-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-2-(4-hidroxifenil)acetamida,

2-Ciclopentil-4-hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida,

N-(4-Aminofenetil)-2-ciclopentil-4-hidroxi-1H-benzo[d]imidazol-7-carboxamida,

4-Hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-fenil-1H-benzo[d]
imidazol-7-carboxamida,

N-(4-Aminofenetil)-4-hidroxi-2-fenil-1-H-benzo[d]
imidazol-7-carboxamida,

5 4-Hidroxi-N-fenetil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-7-
carboxamida,

7-hidroxi-N-(3-metoxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-
benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

10 N-(4-Fluorofenetil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo
[d]imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-[2-(piridine-4-sulfonamido)etil]-2-(tiofen-
2-il)-1H-benzo[i]imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-[2-(4-metilbenzamido)etil]-2-(tiofen-2-il)-
1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

15 7-Hidroxi-N-(tiazol-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]
imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-N-[2-(5-(trifluorometil)
piridin-2-iloxi)etil]-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

20 7-Hidroxi-N-[2-(piridin-2-ilamino)etil]-2-(tiofen-2-il)-
1 H-benzo [d] imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-(4-hidroxifenetil)-2-(tiofen-2-il)-1H-
benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

7-Hidroxi-N-{2-[4-(4-metilfenilsulfonamido)fenoxi]
etil}-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,

- Ácido (5)-2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanóico,
2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-indol-3-il)propanoato de (S)-metilo,
- 5 2-[7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamido]-3-(1H-imidazol-5-il)propanoato de (S)-Metilo,
7-Hidroxi-N-[3-(2-hidroxietilamino)propil]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
N-[3-(Isopropilamino)propil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
- 10 benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
(S)-7-Hidroxi-N-(1-hidroxi-3-fenilpropan-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
Ácido 7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxílico,
- 15 (S)-7-Hidroxi-N-(1-hidroxi-3,3-dimetilbutan-2-il)-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
(S)-7-Hidroxi-N-[1-hidroxi-3-(1H-imidazol-4-il)propan-2-il]-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
N-(3,4-Dihidroxibenzil)-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
- 20 benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
2-(Furan-2-il)-7-hidroxi-N-{2-[5-(4-metilfenil sulfonamido)piridin-2-ilamino]etil}-1H-benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
N-(3,4-Dihidroxifenetil)-2-(furan-2-il)-7-hidroxi-1H-

- benzo[d]imidazol-4-carboxamida,
 2-Ciclopropil-N-(4-hidroxifenil)-4-metoxi-1H-benzo[d]
 imidazol-7-carboxamida,
 2-Ciclopropil-4-hidroxi-N-(4-sulfamoilfenetil)-1H-
- 5 benzo[d]imidazol-7-carboxamida
 2-Ciclopropil-N-(4-fluorofenetil)-4-hidroxi-1H-
 benzo[d]imidazol-7-carboxamida,
 2-Ciclopropil-N-(2,3-dihidroxiopropil)-4-hidroxi-1H-
 benzo[d]imidazol-7-carboxamida,
- 10 2-Ciclopropil-N-(2-(dimetilamino)etil)-4-hidroxi-1H-
 benzo[d]imidazol-7-carboxamida,
 7-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-5-
 carboxamida (Ejemplo No. 65),
 N-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
- 15 benzo[d]imidazol-5-carboxamida,
 N-{5-[2-(1H-Imidazol-5-il)etilcarbamoil]-2-hidroxifenil}
 tiofen-2-carboxamida,
 N-[2-(1H-imidazol-5-il)etil]-7-fluoro-2-(tiofen-2-il)-1
 H-benzo [d] imidazol-4-carboxamida,
- 20 N-[2-(1H-Imidazol-5-il)etil]-7-hidroxi-1H-indol-3-
 carboxamida,
 (E)-3-(1H-imidazol-5-il)-N-(7-metoxi-2-(tiofen-2-il)-1H-
 benzo[d]imidazol-4-il) acrilamida,
 N-(7-hidroxi-2-(tiofen-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-4-il)-3

-(1H-imidazol-5-il)propanamida, y

N-(5-hidroxi-2-(piperidin-3-ilcarbamoil)fenil)tiofen-2-carboxamida.

27. Un método para preparar un compuesto de conformidad
5 con las reivindicaciones 2-15 caracterizado porque
comprende los pasos de:

Hacer reaccionar un derivado de anilina sustituido con
carboxialquilo con nitrilo en presencia de un ácido;
ciclizar la amidina intermediara para obtener un derivado
10 bencimidazol; saponificar el carboxialquilo del derivado
de bencimidazol; y formar una amida por acoplamiento el
ácido carboxílico obtenido con un derivado amina, el cual
puede ser además modificado y extendido después del
acoplamiento o convertir el ácido carboxílico en una amina
15 y después acoplar con un derivado de ácido carboxílico el
cual puede ser además modificado y extendido después del
acoplamiento para obtener los compuestos amida de
cualquiera de las reivindicaciones 2-15.

28. Un método para preparar un compuesto de conformidad
20 con la reivindicación 16 caracterizado porque comprende
los pasos de:

Tratar un derivado indol con anhídrido de ácido
trifluoroacético para obtener un trifluorometilcetona;
hidrolizar al ácido carboxílico; y acoplar el ácido

carboxílico con un derivado amina para obtener el compuesto de conformidad con la reivindicaciones 16.

29. Un método para preparar un compuesto de conformidad con la reivindicación 17 caracterizado porque comprende los pasos de:

Acoplar un derivado de anilina sustituido con carboxialquilo con un derivado de ácido carboxílico; hidrolizar el carboximetilo de la amida obtenida para obtener un ácido carboxílico; y acoplar el ácido carboxílico con un derivado amina para obtener el compuesto de conformidad con la reivindicación 17.

30. Una composición farmacéutica caracterizada porque comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.

31. Una composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 30 caracterizada porque es capaz de prevenir o tratar enfermedades seleccionadas del grupo que consiste de enfermedad de Alzheimer, manías, depresión, migraña y diabetes tipo 2.

32. Un inhibidor de la glucógeno sintasa cinasa-3 beta caracterizado porque comprende al menos un compuesto de conformidad con la reivindicación 1.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
4 February 2010 (04.02.2010)

(10) International Publication Number
WO 2010/014794 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/30 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/052225

(22) International Filing Date:

30 July 2009 (30.07.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/084,770

30 July 2008 (30.07.2008)

US

(71) Applicant (for all designated States except US): ONCOTHERAPY SCIENCE, INC. [JP/JP]; 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): OHTANI, Mitsuki [JP/JP]; c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 (JP). MATSUO, Yo [JP/JP]; c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 (JP). LI, Yingfu [CN/US]; 38 Cambridge Avenue, Clifton Park, New York 12065 (US). WALKER, Joel, R. [US/US]; 38 Terry Avenue, Schenectady, New York 12303 (US). JENKINS, David, M. [US/US]; 96 Fonda Road, Cohoes, New York 12047 (US). AHMED, Feryan [PK/US]; 23 Belle Avenue, Latham, New York 12110 (US). OHSAWA, Ryuji [JP/JP]; c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012

(JP). HISADA, Shoji [JP/JP]; c/o Oncotherapy Science, Inc., 2-1, Sakado 3-chome, Takatsu-ku, Kawasaki-shi, Kanagawa 2130012 (JP).

(74) Agents: TRIMBLE, Alexander, R. et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th Floor, San Francisco, California 94111-3834 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

(54) Title: BENZOIMIDAZOLE DERIVATIVES AND GLYCOGEN SYNTHASE KINASE-3 BETA INHIBITORS CONTAINING THE SAME

(57) Abstract: Benzoimidazole Derivatives are provided. The compounds of the present invention are useful for Glycogen Synthase Kinase-3 Beta Inhibitors.

WO 2010/014794 A1

209



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-014386- -00000-0000

Fecha: 2011-02-08 15:14:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONAL!
Act: 401 PRESENTACION Folios: 209

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ONCOTHERAPY SCIENCE, INC

REFERENCIA	Radicación No.	11 014386
	Solicitud internacional	PCT/US2009/052225
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	05741

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.

Anexo al presente requerimiento se sugieren los lineamientos principales para la presentación adecuada del resumen.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 014386

212

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

31 MAR. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11

ANEXO INFORMATIVO

Presentación

El resumen debe ser claro y tan conciso como lo permita la descripción. No debe exceder de 250 palabras, debiendo contener preferentemente de 50 a 150 palabras y puede incluir fórmulas químicas y matemáticas, cuadros o figuras, en tamaño 12x12.

Contenido

El resumen debe tratar esencialmente de lo que es nuevo y aporta la invención al estado de la técnica al que pertenece. De esta manera, si la naturaleza de la invención es la modificación de un aparato, o la presentación de un procedimiento, producto o compuesto, el resumen debe enfocarse hacia la descripción técnica de la modificación.

En el caso de que el documento de patente reivindique un producto, particularmente un compuesto o componente y también contenga un procedimiento o método de preparación, éste también debe ser incluido en el resumen.

En lo que concierne a los compuestos o composiciones químicas, el resumen debe contener la naturaleza química del compuesto o de la composición, así como el campo de aplicación. El resumen debe indicar la fórmula química que mejor caracterice la invención.

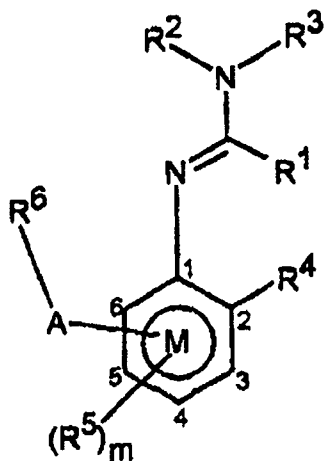
En lo que respecta a los procedimientos, el resumen debe explicar el tipo de reacción, los reactivos y las condiciones para llevar a cabo el procedimiento.

El resumen no debe contener declaraciones relativas a las ventajas asociadas a la invención.

Ejemplo:

Objeto de la Invención: Derivados de fenilamidina de fórmula (I) con aplicación como antifúngicos.

Características de la Invención: Compuestos fungicidas de fórmula (I) y sales donde: R1 es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico cada uno de los cuales se encuentra sustituido; R2 y R3 son iguales o diferentes y se eligen entre: ciano, acilo, -ORa o -OSRa donde Ra es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico, o bien, R2 y R3 forman conjuntamente con el átomo al cual se unen un anillo que puede sustituirse por R4 que es alquilo, alquenilo, alquinilo, carbocíclico o heterocíclico y que pueden sustituirse por hidroxilo, mercapto, azido, nitro, halógeno, ciano, acilo. R5 es igual a la definición contemplada para R4, R6 es un anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido y A es un grupo enlazante o AR6 y AR5 forman un anillo fusionado con el anillo de benceno M.

Figura característica:

Campo de aplicación: Producción de agentes antifúngicos con aplicación farmacéutica